Projet ADAPT : réévaluation de la place du suivi thérapeutique pharmacologique de la daptomycine

Youri Mena

▶ **To cite this version:**

Youri Mena. Projet ADAPT : réévaluation de la place du suivi thérapeutique pharmacologique de la daptomycine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03528085

HAL Id: dumas-03528085

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03528085v1

Submitted on 17 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre : 40-2020- **ANNÉE 2020**

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Youri MENA

Né le 13/03/1992 à Grenoble

Projet ADAPT : Réévaluation de la place du suivi thérapeutique pharmacologique de la daptomycine.

Thèse soutenue à Rennes le 30/11/2020

devant le jury composé de :

Emmanuel OGER
PU-PH CHU de Rennes

Pierre-Yves DONNIO
PU-PH CHU de Rennes

Matthieu REVEST
PU-PH CHU de Rennes

Florian LEMAITRE
MCU-PH CHU de Rennes

Marie-Clémence VERDIER
MCU-PH CHU de Rennes

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Youri MENA

Né le 13/03/1992 à Grenoble

Projet ADAPT : Réévaluation de la place du suivi thérapeutique pharmacologique de la daptomycine.

Thèse soutenue à Rennes le 30/11/2020

devant le jury composé de :

Emmanuel OGER
PU-PH CHU de Rennes

Pierre-Yves DONNIO
PU-PH CHU de Rennes

Matthieu REVEST
PU-PH CHU de Rennes

Florian LEMAITRE
MCU-PH CHU de Rennes

Marie-Clémence VERDIER
MCU-PH CHU de Rennes

Liste des enseignants 2019

21/11/2019

Professeurs des universités 2019

NOM	PRENOM	TITRE	SOUS-SECTION CNU
ANNE-GALIBERT	Marie-Dominique	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET	Edouard	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BELAUD-ROTUREAU	Marc-Antoine	PU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
BELLISSANT	Eric	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BELOEIL	Hélène	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
BENDAVID	Claude	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH	Karim	PU-PH	Urologie
BEUCHEE	Alain	PU-PH	Pédiatrie
BONAN	Isabelle	PU-PH	Médecine physique et de réadaptation
BONNET	Fabrice	PU-PH	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
BOUDJEMA	Karim	PU-PH	Chirurgie viscérale et digestive
BOUGET	Jacques	Professeur Emérite	Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie
BOUGUEN	Guillaume	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BRASSIER	Gilles	PU-PH	Neurochirurgie
BRETAGNE	Jean-François	Professeur Emérite	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BRISSOT	Pierre	Professeur Emérite	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CARRE	François	PU-PH	Physiologie
CATROS	Véronique	PU-PH	Biologie cellulaire
CATTOIR	Vincent	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHALES	Gérard	Professeur Emérite	Rhumatologie
CORBINEAU	Hervé	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CUGGIA	Marc	PU-PH	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DARNAULT	Pierre	PU-PH	Anatomie
DAUBERT	Claude	Professeur Emérite	Cardiologie
DAVID	Véronique	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN	Jacques	Professeur Emérite	Pédopsychiatrie ; addictologie
DE CREVOISIER	Renaud	PU-PH	Cancérologie ; radiothérapie
DECAUX	Olivier	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
DESRUES	Benoît	PU-PH	Pneumologie ; addictologie
DEUGNIER	Yves	Professeur Emérite	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DONAL	Erwan	PU-PH	Cardiologie

DRAPIER	Dominique	PU-PH	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DUPUY	Alain	PU-PH	Dermato-vénérologie
ECOFFEY	Claude	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
EDAN	Gilles	Professeur en surnombre	Neurologie
FERRE	Jean-Christophe	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
FEST	Thierry	PU-PH	Hématologie ; transfusion
FLECHER	Erwan	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GANDEMER	Virginie	PU-PH	Pédiatrie
GANDON	Yves	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
GANGNEUX	Jean-Pierre	PU-PH	Parasitologie et mycologie
GARIN	Etienne	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT	Jean-Yves	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
GODEY	Benoît	PU-PH	Oto-rhino-laryngologie
GUGGENBUHL	Pascal	PU-PH	Rhumatologie
GUILLE	François	PU-PH	Urologie
GUYADER	Dominique	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
HAEGELEN	Claire	PU-PH	Anatomie
HOUOT	Roch	PU-PH	Hématologie ; transfusion
HUSSON	Jean Louis	Professeur Emérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HUTEN	Denis	Professeur Emérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
JEGO	Patrick	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
JEGOUX	Franck	PU-PH	Oto-rhino-laryngologie
JOUNEAU	Stéphane	PU-PH	Pneumologie ; addictologie
KAYAL	Samer	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LAMY DE LA CHAPELLE	Thierry	PU-PH	Hématologie ; transfusion
LAVIOLLE	Bruno	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
LAVOUE	Vincent	PU-PH	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LE BRETON	Hervé	PU-PH	Cardiologie
LE TULZO	Yves	PU-PH	Médecine intensive-réanimation
LECLERCQ	Christophe	PU-PH	Cardiologie
LEDERLIN	Mathieu	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
LEGUERRIER	Alain	Professeur Emérite	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE	Florence	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE	Jean	PU-PH	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LIEVRE	Astrid	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MABO	Philippe	PU-PH	Cardiologie
MAHE	Guillaume	PU-PH	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MALLEDANT	Yannick	Professeur Emérite	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MATHIEU-SANQUER	Romain	PU-PH	Urologie
MENER	Eric	Professeur associé	Médecine générale
MEUNIER	Bernard	PU-PH	Chirurgie viscérale et digestive
MICHELET	Christian	Professeur Emérite	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
MOIRAND	Romain	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie

			; addictologie
MORANDI	Xavier	PU-PH	Anatomie
MOREL	Vincent	Professeur associé	Médecine palliative
MOSSER	Jean	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX	Frédéric	PU-PH	Ophtalmologie
MYHIE	Didier	Professeur associé	Médecine générale
NAUDET	Florian	PU-PH	Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie
ODENT	Sylvie	PU-PH	Génétique
OGER	Emmanuel	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PARIS	Christophe	PU-PH	Médecine et santé au travail
PERDRIGER	Aleth	PU-PH	Rhumatologie
PLADYS	Patrick	PU-PH	Pédiatrie
RAVEL	Célia	PU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
RENAUT	Pierric	Professeur associé	Médecine générale
REVEST	Matthieu	PU-PH	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
RIFFAUD	Laurent	PU-PH	Neurochirurgie
RIOUX-LECLERCQ	Nathalie	PU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX	Florence	PU-PH	Parasitologie et mycologie
ROPARS	Mickaël	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SAINT-JAMES	Hervé	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU	Paul	PU-PH	Physiologie
SEGUIN	Philippe	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
SEMANA	Gilbert	PU-PH	Immunologie
SIPROUDHIS	Laurent	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOMME	Dominique	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SOULAT	Louis	Professeur associé	Médecine d'urgence
SULPICE	Laurent	PU-PH	Chirurgie viscérale et digestive
TADIE	Jean Marc	PU-PH	Médecine intensive-réanimation
TARTE	Karin	PU-PH	Immunologie
TATTEVIN	Pierre	PU-PH	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
THIBAULT	Ronan	PU-PH	Nutrition
THIBAULT	Vincent	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
THOMAZEAU	Hervé	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN	Sylvie	PU-PH	Pédopsychiatrie ; addictologie
VERHOYE	Jean-Philippe	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN	Marc	PU-PH	Neurologie
VIEL	Jean-François	PU-PH	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU	Cécile	PU-PH	Néphrologie
VIOLAS	Philippe	PU-PH	Chirurgie infantile
WATIER	Eric	PU-PH	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
WODEY	Eric	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

NOM	PRENOM	TITRE	SOUS-SECTION CNU
ALLORY	Emmanuel	MCF associé	Médecine générale
AME-THOMAS	Patricia	MCU-PH	Immunologie
AMIOT	Laurence	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
ANSELMI	Amédéo	MCU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BANATRE	Agnès	MCF associé	Médecine générale
BEGUE	Jean Marc	MCU-PH	Physiologie
BERTHEUIL	Nicolas	MCU-PH	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BOUSSEMART	Lise	MCU-PH	Dermato-vénéréologie
BROCHARD	Charlène	MCU-PH	Physiologie
CABILLIC	Florian	MCU-PH	Biologie cellulaire
CASTELLI	Joël	MCU-PH	Cancérologie ; radiothérapie
CAUBET	Alain	MCU-PH	Médecine et santé au travail
CHAPRON	Anthony	MCF	Médecine générale
CHHOR-QUENIART	Sidonie	MCF associé	Médecine générale
CORVOL	Aline	MCU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
DAMERON	Olivier	MCF	Informatique
DE TAYRAC	Marie	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH	Brigitte	MCU-PH	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT	Catherine	MCU-PH	Dermato-vénéréologie
DUBOURG	Christèle	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY	Frédéric	MCU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
EDELINE	Julien	MCU-PH	Cancérologie ; radiothérapie
FIQUET	Laure	MCF associé	Médecine générale
GANGLOFF	Cédric	MCF associé	Médecine d'urgence
GARLANTEZEC	Ronan	MCU-PH	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN épouse THIBAULT	Isabelle	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
GUILLET	Benoit	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
JAILLARD	Sylvie	MCU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
KALADJI	Adrien	MCU-PH	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
KAMMERER-JACQUET	Solène-Florence	MCU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
LAVENU	Audrey	MCF	sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
LE GALL	François	MCU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
LEMAITRE	Florian	MCU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MARTINS	Pédro Raphaël	MCU-PH	Cardiologie
MENARD	Cédric	MCU-PH	Immunologie
MICHEL	Laure	MCU-PH	Neurologie
MOREAU	Caroline	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI	Fouzia	MCF	Informatique
PANGAULT	Céline	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
ROBERT	Gabriel	MCU-PH	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
SCHNELL	Frédéric	MCU-PH	Physiologie
THEAUDIN épouse SALIOU	Marie	MCU-PH	Neurologie
TURLIN	Bruno	MCU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
VERDIER épouse LORNE	Marie-Clémence	MCU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
ZIELINSKI	Agata	MCF	Philosophie

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier M. Emmanuel Oger, professeur à l'université Rennes 1 pour avoir accepté de présider le jury ainsi que M. Pierre-Yves Donnio et Matthieu Revest, tous deux professeurs à l'université Rennes 1, pour avoir accepté d'en être membre.

Je souhaite ensuite remercier Marie-Clémence Verdier et Florian Lemaitre, maîtres de conférences à l'université Rennes 1, pour leur soutien et leur implication dans ce projet de thèse, ainsi que toute l'équipe de pharmacologie biologique du CHU pour leur patience et leurs conseils.

Je remercie également toutes les personnes m'ayant aidé sur ce projet, je pense aux biologistes d'Amiens, Guingamp, Saint Brieuc, Vannes, Libourne, Lille, Nantes, Grenoble, Lorient, Caen, Brest, Lannion, Dinan, mais aussi au centre de pharmacovigilance de Rennes.

J'ai une pensée pour mes parents, Corinne Contat et Eric Mena, qui m'ont toujours soutenu et me soutiennent malgré des choix discutables.

J'ai une pensée pour mon frère, Samy, qui s'apprête à partir à l'autre bout du monde

J'ai une pensée pour mes grands-mères, elles qui voulaient tant voir leur petit-fils devenir docteur.

J'ai une pensée pour mes grands-pères, qui eux ne me verront jamais terminer mes études.

Vient le moment de remercier mes amis, Morgane, David, Aurore, Théo, Jolan, Aurélien, Anna. Sans oublier mes co-internes, avec qui j'ai apprécié de vivre le quotidien de l'internat.

En dernier je tiens à remercier Lucie, qui m'a toujours aimé.

Table des matières

Liste des enseignants 2019 2
Remerciements 6
Table des matières 7
Table des illustrations 8
1 Introduction 9
1.1 Généralités sur la daptomycine 9
1.2 Effets indésirables 10
1.3 Paramètres PK (pharmacocinétiques)/PD (pharmacodynamiques) et cibles du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) 11
1.3.1 Paramètres pharmacocinétiques 11
1.3.2 Cibles PK/PD et STP 12
1.3.2.1 Relation exposition-efficacité 12
1.3.2.2 Relation concentration-toxicité 14
1.4 Expérience Rennaise 14
2 Matériel et méthode 15
2.1 Choix des patients 15
2.2 Base de données 15
2.3 Mesure des concentrations 16
2.4 Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques 16
3 Résultats 17
3.1 Patients 17
3.2 Paramètres pharmacocinétiques 20
3.3 Relation Concentration-Efficacité 25
3.4 Relation Concentration-Toxicité 26
4 Discussion 29
5 Bibliographie 33

Abréviations 36
Annexe 37

Table des illustrations

Tableau 1 : tableau d'effectif 19
Tableau 2 : atteinte de la cible Cmax/CMI 25
Tableau 3 : atteinte de la cible AUC/CMI 26
Tableau 4 : valeurs d'AUC des patients étudiés et ratio AUC/CMI 37
Tableau 5 : valeurs de concentrations au pic des patients étudiés et ratio Cmax/CMI 38
Tableau 6 : tableau comparatif des patients ayant présenté une élévation des CPK 39
Tableau 7 : tableau comparatif des patients ayant développé une pneumopathie à éosinophile 40
Tableau 8 : tableau récapitulatif de la variabilité intra-individuelle (Cmax) 43
Tableau 9 : tableau récapitulatif de la variabilité intra-individuelle (Cmin) 43
Tableau 10 : tableau récapitulatif de la variabilité interindividuelle (Cmax) 44
Tableau 11 : tableau récapitulatif de la variabilité interindividuelle (Cmin) 44

Figure 1 : diagramme de flux 18
Figure 2 : variabilité intra-individuelle (Cmax) 21
Figure 3 : variation intra-individuelle (Cmin) 22
Figure 4 : relation dose-concentration (Cmax) analyse par classe 23
Figure 5 : relation dose-concentration (Cmax) représentation en nuage 23
Figure 6 : relation dose-concentration (Cmin) analyse par classe 24
Figure 7 : relation dose-concentration (Cmin) représentation en nuage 24
Figure 8 : évolution des concentrations résiduelles en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG) 25
Figure 9 : Courbe ROC 28
Figure 10 : tirée de Galar et al (25) 41
Figure 11 : tirée de Ando et al (26) 42

1 Introduction

1.1 Généralités sur la daptomycine

La daptomycine est un lipopeptide cyclique produit par la fermentation de la bactérie *Streptomyces roseosporus*(1). Seul dans sa classe thérapeutique, il agit par liaison à la membrane bactérienne des bactéries Gram-positif en présence de calcium et provoque une disruption du potentiel électrique de la membrane bactérienne par un efflux d'ion potassium et la mort cellulaire.

Découvert au début des années 80, cet antibiotique a bénéficié de 19 études de phases I et II avec de bons résultats sur les bactéries Gram-positif dans les infections de la peau et des tissus mous (SSTI). Inconvénient, les schémas d'administration reposaient sur deux injections quotidiennes et toutes les études montraient une proportion non négligeable d'effets indésirables musculaires, allant d'une élévation modérée des créatines phosphokinases (CPK) à la rhabdomyolyse clinique, réversible à l'interruption du traitement. Au début des années 1990, l'émergence des résistances bactériennes était un problème considéré comme mineur et la daptomycine est tombée dans l'oubli car jugée trop dangereuse au vu des effets indésirables du traitement.

La pression de l'émergence des résistances bactériennes à la fin des années 1990, avec l'émergence des *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM), des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) et autres bactéries résistantes a poussé l'industrie pharmaceutique à se pencher sur ces molécules reléguées dans un premier temps. C'est ainsi que les droits sur la daptomycine ont été rachetés en 1997 et de nouvelles études lancées. Cette fois, sur la base d'études préclinique animales(2), le schéma d'injection est d'une fois par jour : l'efficacité est conservée, les effets indésirables moins fréquents et la molécule a fini par obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2006 dans les bactériémies et endocardites droite à des posologies de 4 à 6 mg/kg/j(3).

Depuis son AMM en 2006, la daptomycine a surtout été utilisée hors-AMM. Certaines études ont montré que des doses élevées de daptomycine (de 8 à 12 mg/kg), d'abord sur volontaires sains(4) et ensuite chez des patients(5,6), n'occasionnaient pas plus d'effets indésirables. Cette possibilité de thérapie à haute dose et les propriétés bactéricides contre les bactéries Gram-positive ont intéressé les infectiologues pour élargir la prescription de la

daptomycine dans les endocardites gauche(7) ainsi que dans les infections ostéo-articulaires (ostéomyélite, infection sur matériel précoce et retardée, …) avec des doses >6 mg/kg(8).

1.2 Effets indésirables

La daptomycine est associée à divers effets indésirables mineurs (douleur abdominale, anxiété, prurit, …) mais aussi à quelques effets indésirables plus graves tels que la rhabdomyolyse ou la pneumopathie à éosinophiles.

De tous les antibiotiques, la daptomycine est celui qui a la plus forte association avec la rhabdomyolyse selon un rapport basé sur les données de la FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)(9). Cet évènement, relativement fréquent car estimé entre 3 et 8,3% selon les séries de la littérature, est toujours précédé ou accompagné d'une augmentation au moins modérée des CPK (> 3 ULN ou limite supérieure de la normale = 200 UI/l). L'élévation des CPK est transitoire et réversible en quelques jours à l'arrêt du traitement (parfois même sous traitement) et n'occasionne pas toujours de signes cliniques. Il est recommandé de surveiller la tolérance du traitement par des dosages réguliers des CPK.

La pneumopathie à éosinophiles est un effet indésirable rare du traitement par daptomycine, dont la fréquence reste à déterminer. Les symptômes cliniques sont l'apparition ou l'aggravation d'une dyspnée et de fièvre. Radiologiquement on peut observer des infiltrats bilatéraux diffus sur le scanner thoracique ou des opacités bilatérales diffuses sur la radiographie thoracique. Biologiquement, sont décrits une hypercellularité à la numération du lavage broncho-alvéolaire (LBA) ainsi qu'une proportion anormalement élevée de polynucléaires éosinophiles sur la formule du LBA (>25%), parfois une hyperéosinophilie périphérique(10). Le traitement médical seul semble être la règle d'après cette revue des cas de la littérature, comprenant l'arrêt de la daptomycine, une corticothérapie et une oxygénothérapie au besoin. Tous les cas reportés dans cette étude se sont remis de l'évènement.

1.3 Paramètres PK (pharmacocinétiques)-PD (pharmacodynamiques) et cibles du suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

1.3.1 Paramètres pharmacocinétiques

Les études de pharmacocinétique montrent que la daptomycine est fortement liée aux protéines plasmatiques (>90%), se traduisant par un Vd (volume de distribution) d'environ 0,1 L/kg (0,06-0,15), signifiant une distribution quasi exclusivement plasmatique de la daptomycine ou dans les tissus richement vascularisés de l'organisme et très peu d'accumulation du médicament dans les autres tissus(4,11).

L'élimination est principalement rénale sous forme inchangée, la demi-vie médiane est de 8 heures chez les patients normo-rénaux (4,64-48), de 19 heures chez les patients insuffisants rénaux [clairance de la créatinine (CLcr) <40 ml/min (8,84-58,83)] et de 29 heures chez les patients dialysés (14,69-41,80)(11). Cette différence implique des adaptations posologiques chez les patients insuffisants rénaux : l'administration se fait à un rythme quotidien chez les patients à fonction rénale normale et tous les deux jours lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min/1,73m².

La cinétique de la daptomycine est linéaire pour les paramètres que sont l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC) et la concentration au pic (Cmax) sur les doses étudiées (de 4 à 12 mg/kg)(4,12,13) ce qui revient à dire que doubler la dose administrée au patient va permettre de doubler la valeur de Cmax et d'AUC, ce qui est intéressant en terme de suivi thérapeutique pharmacologique et de possibilité d'adaptation posologique à condition d'avoir des objectifs précis à atteindre.

La posologie en mg/kg pose la question de l'obésité. Les études pharmacocinétiques montrent que le profil pharmacocinétique de la daptomycine est le même dans une population obèse (indice de masse corporelle IMC>30) et dans une population non-obèse (18<IMC<30)(14). Cette étude montre que pour des patients obèses comparés à des patients non obèses sans différence par ailleurs en termes de fonction rénale (normale), âge, sexe ou ethnie, une même posologie en mg/kg se traduit par l'administration d'une dose totale deux fois plus importante en moyenne dans la population obèse. Fait à noter : l'AUC, la Cmax et la Cmin (concentration résiduelle) n'augmentent que d'environ 60% (au lieu des

100% qu'on aurait pu attendre) dans la population obèse par rapport au groupe contrôle malgré le doublement de la dose administrée (sans réelle explication de la part des auteurs).

Reprenant les données de cette étude, une équipe a fait des simulations de Monte Carlo à partir d'un modèle de pharmacocinétique de population pour étudier si le fait de traiter par doses fixes de daptomycine plutôt que par doses en mg/kg avait une incidence sur l'exposition à la daptomycine(15) chez les obèses. Le modèle retrouve des données cohérentes avec les observations de la vie réelle lorsqu'on administre la posologie en mg/kg (augmentation de 60% pour l'AUC, augmentation plus proche de 100% pour Cmax et Cmin) ce qui n'est pas surprenant du fait du faible Vd de la daptomycine. Lorsqu'on administre la dose fixe de 500 mg, l'AUC, la Cmax et la Cmin sont équivalentes dans les deux groupes. Cela pose une réelle question sur le choix de la posologie car il semblerait qu'une Cmin > 24,3 µg/ml(16) soit associée à plus de risques d'évènements indésirables à type d'élévation des CPK et doubler la posologie reviendrait à faire courir un risque supplémentaire aux patients obèses sans nécessairement augmenter leurs chances de guérison.

1.3.2 Cibles PK/PD et STP

1.3.2.1 Relation exposition-efficacité

La daptomycine est un antibiotique concentration dépendant(17) et plusieurs études précliniques ont montré que le paramètre d'efficacité le plus important pour évaluer l'activité bactéricide est le ratio AUC/CMI(18), que ce soit sur *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecium* (CMI : concentration minimale inhibitrice). En préclinique, Safdar *et al*. ont montré que le ratio AUC/CMI pour atteindre un effet bactériostatique n'était pas le même pour toutes les espèces bactériennes (ex : 388-537 pour *S. aureus,* 75-237 pour *S. pneumoniae* et 0.94-1.67 pour *E. faecium*).

Dans cette étude le ratio AUC/CMI à atteindre pour avoir une activité bactériostatique sur *E. faecium* est très faible (entre 1 et 2) par rapport à celui de *S. aureus* et est discuté par les auteurs car la croissance bactérienne était plus lente dans le modèle étudié par rapport aux autres bactéries. On note également que la littérature sur les bactériémies à entérocoques montre une meilleure efficacité pour des traitements à haute dose (10-12 mg/kg/j) que pour des doses habituellement efficaces sur les bactériémies à *S. aureus* (4-6 mg/kg/j)(5,6). Il est

donc raisonnable de considérer que le ratio AUC/CMI cible pour les entérocoques est au moins égal à celui de *S. aureus* jusqu'à ce qu'un seuil dédié soit établi.

Une étude clinique réalisée par Falcone *et al.* a montré un bénéfice à atteindre un ratio AUC/CMI > 666(19). Trente-quatre infections à staphylocoques et 1 à entérocoques ont été étudiées, principalement dans des bactériémies et endocardites, et les 4 décès observés au cours de l'étude sont survenus chez des patients avec un ratio AUC/CMI < 666. Cette cible avait été décrite au cours de l'étude préclinique de Safdar et al. avant d'être intégrée à un modèle PK/PD par Canut et al.(20) qui prédisait 90% de probabilité d'atteinte de la cible seulement à partir de posologies au-delà de 8 mg/kg. Toutes les études reprennent ce seuil comme cible PK/PD d'efficacité pour le STP de la daptomycine, que ce soit en modélisation ou en monitoring clinique.

En pratique, l'AUC est difficile à réaliser car nécessite plusieurs dosages répétés au cours d'une même journée à des horaires précis ou un logiciel de modélisation, pour gagner en précision dans le calcul de l'AUC, qui n'est pas à disposition de tous les laboratoires. On peut à la place utiliser le ratio Cmax/CMI qui ne nécessite qu'un seul prélèvement entre 30 minutes et 1 heure après la fin de la perfusion.

Un ratio Cmax/CMI compris entre 59 et 94 a été démontré comme étant bactériostatique chez la souris sur des souches de *S. aureus*(18). Les modélisations PK/PD montrent que pour une dose de 10 mg/kg de daptomycine on obtient un rapport AUC/CMI > 666 dans plus de 80% des cas en fixant une valeur de 1 mg/L pour la CMI et une CLcr entre 60 et 90 ml/min, et jusqu'à 100% des cas pour une CMI fixée à 0,5 mg/L avec la même CLcr. Pour une dose de 10 mg/kg, la Cmax est > 60 µg/ml dans 100% des simulations(21,22).

Pour les infections à staphylocoques dont la CMI est (pour le moment en 2020) la grande majorité du temps < 1 mg/L, un ratio Cmax/CMI compris entre 60 et 100 est donc prédicteur d'une bonne exposition à l'antibiotique.

En ce qui concerne les entérocoques, l'extrapolation est plus discutable car le modèle choisi pour étudier le ratio AUC/CMI n'était à posteriori pas adapté à la pousse de ces bactéries (croissance plus lente que les autres bactéries testées)(18). Les données montrent une meilleure efficacité clinique pour des traitements haute dose (10-12 mg/kg)(6) par rapport à des doses standard (4-6 mg/kg) pour des bactériémies à entérocoques, ce qui laisse penser que les AUC doivent être plus élevées dans les infections causées par ce germe par rapport aux cibles utilisées pour *S. aureus* mais les cibles restent à établir pour ce type d'infection.

1.3.2.2 Relation concentration-toxicité

La daptomycine est responsable de quelques effets indésirables dont certains graves comme la rhabdomyolyse et la pneumopathie à éosinophile.

Plusieurs études se sont penchées sur la question de la toxicité musculaire, notamment une étude préclinique et une étude clinique(2,16). Les deux parviennent à la conclusion que, contrairement à l'efficacité qui est bien corrélée au rapport AUC/CMI ou à la Cmax/CMI, cette toxicité est plutôt corrélée à la Cmin. Dans l'étude animale le seuil était de 27,9 µg/ml pour la Cmin et de 24,3 µg/ml dans l'étude clinique, fortement associé (Odds Ratio à 30) au risque de développer une toxicité musculaire. Ce seuil de 24,3 µg/ml, établi à partir de 6 événements survenus parmi 108 patients traités pour endocardite à *S. aureus*, est, depuis, le seuil de toxicité communément adopté pour le STP de la daptomycine dans la littérature et en routine.

On identifie clairement deux populations à risque d'effets indésirables selon ce seuil, les patients insuffisants rénaux (clairance diminuée et risque d'accumulation) et les patients obèses (majoration des doses administrées donc majoration des Cmin).

1.4 Expérience Rennaise

Au CHU de Rennes, le dosage de la daptomycine pour la pratique du STP a été développé suite à la demande des médecins prescripteurs depuis 2009. 229 dosages réalisés sur site en 2015, 322 en 2019 : L'activité est en augmentation constante depuis son initiation. L'équipe de pharmacologie biologique du CHU de Rennes a dû suivre l'actualité scientifique sur le sujet pour permettre la qualité de l'interprétation du résultat fourni. C'est le climat idéal pour passer en revue les pratiques de STP de la daptomycine et vérifier si la pratique locale se conforme aux pratiques globales.

Pour se faire, nous avons repris tous les dosages effectués à Rennes entre 2015 et 2019. Nous avons ensuite envoyé dans chaque centre prescripteur une base de données et chacun a recueilli les données biologiques, démographiques et cliniques des patients pour

lesquels un dosage avait été réalisé avant de les centraliser à Rennes où nous avons analysé le jeu de données complet.

L'objectif principal de l'étude est d'estimer la variabilité pharmacocinétique intra- et inter-individuelle de la daptomycine en vie réelle et les objectifs secondaires sont : (1) évaluer l'atteinte des objectifs d'efficacité et de sécurité, (2) détecter les patients les plus à risques de concentrations inadéquates.

2 Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique (le CHU de Rennes a effectué des dosages pour plusieurs centres en France pendant cette période 2015-2019 : Amiens, Brest, Caen, Lille, Lannion, Morlaix, Lorient, Vannes, Saint Brieuc, Quimper, Guingamp, Angers, Tours, Toulouse, Bordeaux, Libourne, Bayonne, Grenoble), observationnelle, visant à collecter les données à disposition sur la daptomycine pour faire le point sur la pharmacocinétique de la daptomycine en vie réelle et situer la pratique française par rapport aux données de la littérature en termes de relation concentration-efficacité et de concentration-toxicité.

2.1 Choix des patients

Nous avons choisi pour réaliser cette étude de collecter des données sur les patients ayant eu au moins un dosage de daptomycine entre le premier janvier 2015 et le 31 décembre 2019 pour les patients du CHU de Rennes, et entre le premier janvier 2018 et le 31 décembre 2019 pour les centres extérieurs.

2.2 Base de données

La base de données a servi à recueillir des données démographiques (âge, poids, taille), cliniques (type d'infection ayant motivé un traitement par daptomycine, germe en cause, traitement reçu avant la mise sous daptomycine, effets indésirables liés au traitement), biologiques (CMI du germe en cause à la daptomycine, créatininémie, estimation de la clairance par méthode CKD-EPI, CRP, protidémie, albuminémie, CPK, à l'initiation puis au moment de chaque dosage si disponible) et pharmacologiques (dose, fréquence

d'administration, délai administration-prélèvement, changement de posologie en cours de traitement, concentration plasmatique de daptomycine).

2.3 Mesure des concentrations

Au CHU de Rennes la daptomycine est dosée en technique LC-MS/MS. La technique a été publiée par Verdier et al(23) et ne sera pas décrite en détail ici. On s'attardera par contre sur les performances analytiques : la technique a un coefficient de variation (CV) < 6,3% en répétabilité et < 7,4% en reproductibilité pour des concentrations de 2, 25 et 100 µg/ml avec une gamme de linéarité s'étendant de 1 à 120 µg/ml. Ces résultats sont inférieurs aux 15% recommandés par les *FDA guidelines* de 2001 pour la validation des méthodes bioanalytiques (en vigueur au moment du développement de la méthode, maintenant une version révisée 2018 existe sans modification des attentes en terme de performance analytique)(24). Le respect de ces recommandations atteste de la précision et de la fiabilité de la méthode employée. En routine, chaque série est encadrée par deux niveaux de contrôle à 20 et 100 µg/ml pour valider la droite de calibration.

2.4 Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Pour étudier la pharmacocinétique de la daptomycine, les concentrations mesurées chez les patients ont été comparées en fonction de la dose administrée. Pour chacun des deux paramètres (Cmax et Cmin), deux analyses ont été réalisées. La première visait à étudier la variabilité intra-individuelle chez les patients ayant eu au moins trois dosages afin de vérifier si, pour une même dose administrée on observe une variabilité ou non de la concentration mesurée. La seconde analyse visait à étudier la relation dose-concentration et sa variabilité interindividuelle. En effet, les études chez le volontaire sain (Dvorchik et Benvenuto (4,11,12) indiquaient une très faible variabilité interindividuelle des concentrations pour chaque niveau de dose et nous avons voulu vérifier ces données en vie réelle. Les doses/kg relevées chez les patients ont été regroupées en classes : 4 classes pour l'analyse des Cmax ([5 à 6,9], [7 à 8,9], [9 à 10,9], [11 et plus], en mg/kg) et 5 classes pour l'analyse des Cmin ([4 à 5,9], [6 à 7,9], [8 à 9,9], [10 à 10,9], [11 et plus], en mg/kg). Les classes ont ensuite été comparées entre elles par le test de Kruskal-Wallis, pour les valeurs de Cmin et Cmax. Par soucis de

comparabilité nous avons aussi représenté nos résultats sous forme de nuage de points avec droite de régression linéaire dans un second temps (format choisi par les auteurs de deux études semblables à la nôtre parues pendant la réalisation du projet(24,25)).

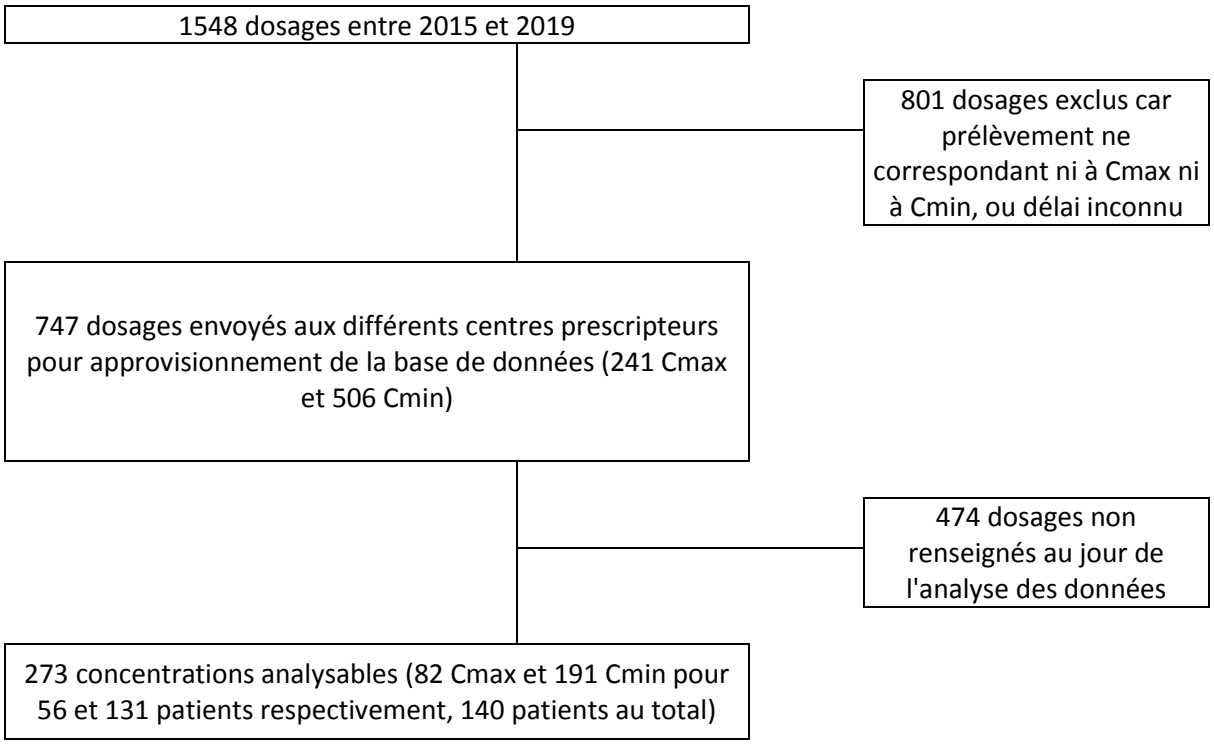
Sur le versant efficacité, nous avons recherché le pourcentage de patients atteignant les cibles actuellement définies d'AUC/CMI et de Cmax/CMI. Pour obtenir les AUC, nous avons utilisé le modèle pharmacocinétique à 1 compartiment proposé par le logiciel MWPharm, basé sur le modèle de Soraluce *et al*.(21) (v1.8.1.351, MediWare, Netherlands). Les AUC ont pu être estimées pour chaque patient ayant eu au moins un prélèvement au pic et une résiduelle, et pour lequel une CMI était disponible (obtenue en méthode E-test au CHU de Rennes, méthode non disponible pour les autres centres). Pour la relation concentration-toxicité, nous avons ordonné les valeurs de Cmin en quartiles avant de comparer la proportion d'élévation des CPK dans les différents quartiles par un test exact de Fisher afin de mettre en évidence une différence statistique entre les différents quartiles. Une courbe ROC a également été réalisée grâce à une ressource en ligne http://forge.info.univ-angers.fr/~gh/wstat/sens_spec.php (accès en octobre 2020) pour illustrer cette relation et tâcher de déterminer un seuil de toxicité.

3 Résultats

3.1 Patients

Sur un total de 1548 dosages, 241 ont été identifiés en tant que Cmax (prélevées entre la fin de la perfusion et jusqu'à 1 heures 30 après) et 506 en tant que Cmin (prélevées entre 20 et 27 heures après l'administration ou entre 45 et 50 heures en cas d'administration toutes les 48 heures) grâce aux renseignements cliniques notés sur les bons de prescriptions utilisés par le CHU de Rennes. Pour les 747 dosages retenus, une base de données a été réalisée puis envoyée à chaque centre prescripteur pour renseigner les champs manquants. 273 concentrations ont pu être analysées dans l'étude, parmi lesquelles 82 Cmax et 191 Cmin pour 56 et 131 patients respectivement (Figure 1).

Figure 1 : diagramme de flux



La population étudiée est âgée en moyenne de 62 ans, présente une tendance au surpoids voire à l'obésité (IMC moyen à 28,5) et une fonction rénale assez dispersée (DFG moyen = 71,6 ± 37,6 ml/min/1,73m²) (Tableau 1). Parmi les pathologies ayant motivé un traitement par daptomycine, les infections ostéoarticulaires (IOA) sont en tête avec 39% des indications, puis 22% pour des bactériémies et 20% pour les endocardites et environ 8% de médiastinites. On isole dans les prélèvements *Staphylococcus sp* dans 76% des cas (parmi ceux-ci, *Staphylococcus epidermidis* dans 62% des cas*, Staphylococcus aureus* dans 27% des cas*, Staphylococcus haemolyticus* dans 9% des cas*)*, *Enterococcus sp* dans 9,5% des cas. Il n'y a pas de donnée microbiologique retrouvée dans 11,5% des cas.

Concernant les traitements antibiotiques reçus avant la daptomycine, 44% des patients ont reçu un traitement par glycopeptide (40% vancomycine et 4% teicoplanine), 13% du linézolide, 17% ont reçu un autre traitement antibiotique et il n'y a pas de donnée dans 18% des cas. 6% des patients ont reçu la daptomycine en première intention.

Enfin concernant les effets indésirables, il n'y a pas de données suffisantes pour 29% des patients, aucun effet indésirable décrit chez 61% des patients, une élévation des CPK chez 6,4% des patients. Deux cas de pneumopathie à éosinophiles, deux éruptions cutanées et un épisode de confusion ont été rapportés.

Tableau 1 : tableau d'effectif

Caractéristiques	Description
Age (année) [médiane (min-max)]	65 (0-90)
Poids (kg) [médiane (min-max)]	78 (23,6-140)
IMC (kg/m²) [médiane (min-max)]	27,4 (16,7-40,7)
Clairance de la créatinine (CKD, mL/min/1,73m²) [médiane (min-max)]	72,5 (5-167)
Genre	140 (100)
F [n, %]	45 (32,1)
M [n, %]	95 (67,9)
Type d'infection [n,%]	141 (100)
IOA [n, %]	55 (39,0)
Bactériémie [n, %]	31 (21,9)
Endocardite [n, %]	28 (19,9)
Médiastinite [n, %]	11 (7,8)
Autre [n, %]	12 (8,5)
Inconnu [n, %]	4 (2,8)
Germe en cause	148 (100)
Staphylococcus sp [n, %]	113 (76,4)
S. aureus [n, %]	30 (26,6)
S. epidermidis [n, %]	70 (62)
S. haemolyticus [n, %]	10 (8,9)
Autres staphylocoques [n, %]	3 (2,7)
Enterococcus sp [n, %]	14 (9,5)
Autre [n, %]	4 (2,7)
Inconnu [n, %]	17 (11,5)
Traitement reçu avant la daptomycine [n, %]	141 (100)
Vancomycine [n, %]	56 (39,7)
Linézolide[n, %]	18 (12,8)
Inconnu [n, %]	26 (18,4)
Autre [n, %]	26 (17,4)
Aucun [n, %]	9 (6,4)
Teicoplanine [n, %]	6 (4,3)
Effets indésirables du traitement	140 (100)
Inconnu [n, %]	41 (29,3)
Aucun [n, %]	85 (60,7)
Elévation des CPK [n, %]	9 (6,4)
Pneumopathie à éosinophiles [n, %]	2 (1,4)
Eruption cutanée [n, %]	2 (1,4)
Confusion [n, %]	1 (0,7)
Daptomycine	
Posologies en mg [médiane (min- max)]	800 (225-2500)
Posologies en mg/kg [médiane (min- max)]	10 (4-44)
Concentrations résiduelles (µg/ml) [médiane (min- max)]	21 (1-112,6)
Concentrations au pic (µg/ml) [médiane (min- max)]	67,45 (18-172)
Cmax/CMI [médiane (min- max)]	187 (17-468)
AUC/CMI [médiane (min- max)]	2279 (363-11359)

A noter :

- Un patient a reçu deux traitements distincts par daptomycine pour des infections différentes et des germes différents et a été considéré comme deux patients différents en ce qui concerne le type d'infection, le germe en cause et le traitement reçu avant la daptomycine.
- On observe 7 co-infections à Staphylocoques + Entérocoques

3.2 Paramètres pharmacocinétiques

Seuls 2 patients ont plusieurs dosages de Cmax à dose constante (Figure 2)(Tableau 8), et 11 ont eu plusieurs dosages de Cmin (Figure 3) (Tableau 9). L'analyse de la variabilité intra-individuelle est donc limitée, particulièrement pour les valeurs de Cmax.

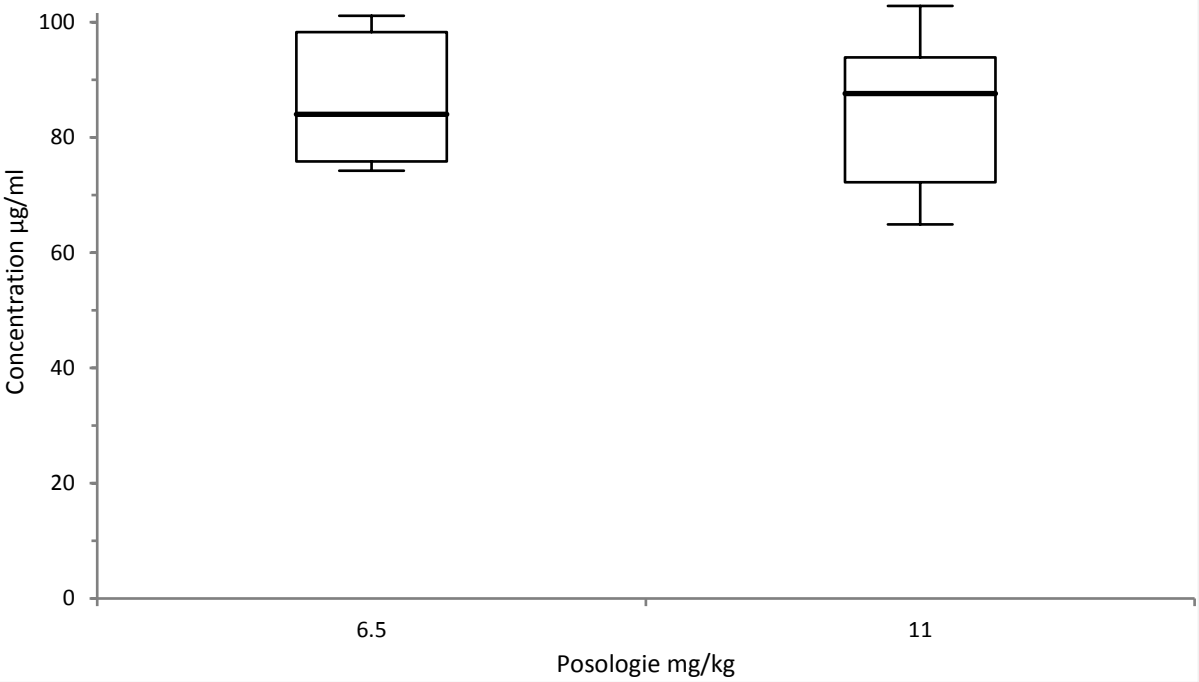
Toutefois, on s'aperçoit de deux choses : la première c'est que l'on n'observe pas de tendance générale à l'augmentation des médianes de concentrations au pic ou en résiduelle avec l'augmentation de la posologie, la deuxième c'est que certains patients vont avoir des concentrations mesurées très semblables d'un jour à l'autre à posologie constante tandis que d'autres vont présenter une grande variabilité des concentrations mesurées (d'un jour à l'autre à posologie constante).

La relation dose-concentration a pu être évaluée grâce à 56 concentrations pour la Cmax (Figure 4) (Tableau 10) et 146 pour la Cmin (Figure 6) (Tableau 11).

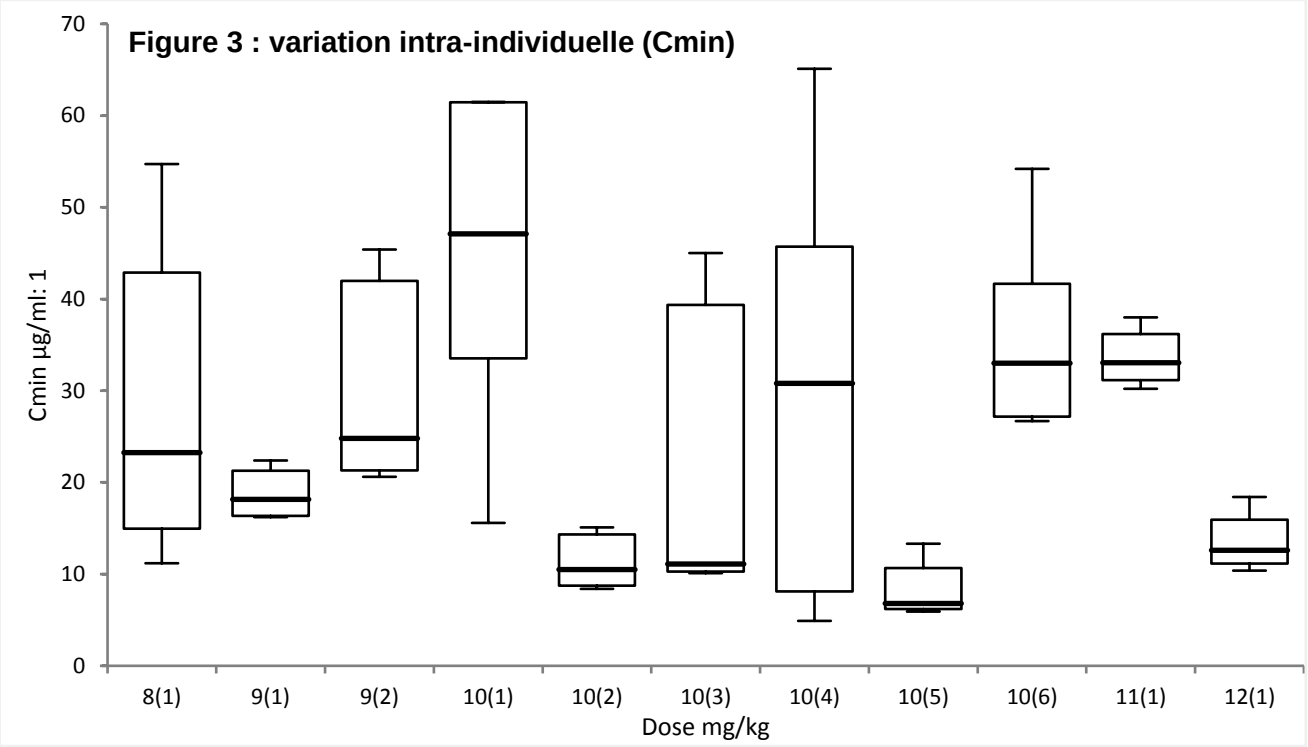
L'analyse des données (Figure 4 et 6) montre une absence d'augmentation des médianes des deux paramètres Cmin et Cmax avec l'augmentation de la posologie ($p = 0,277$ et $0,346$ respectivement). L'augmentation de la dose en mg/kg montre une tendance à faire augmenter l'étendue de la distribution des valeurs de concentration résiduelle chez les individus (Figure.6, le groupe de concentration 11 mg/kg et plus est composé pour moitié des valeurs d'un seul patient avec une faible variabilité intra-individuelle ce qui peut influer sur notre résultat [voir Figure 3]). Il est important de noter que les patients recevant une dose entre 8 et 11 mg/kg sont les plus nombreux ce qui peut être une cause de l'augmentation de la dispersion des concentrations. Les valeurs de concentrations au pic restent stables en termes de médiane et d'étendue de distribution quelle que soit la dose administrée (Figure 4). Les représentations en nuage de points (Figure 5 et 7) ont l'avantage de montrer la position individuelle de chaque concentration mesurée à une dose donnée et le coefficient de corrélation très faible entre la dose administrée et la concentration plasmatique de daptomycine obtenue en vie réelle. Par souci de lisibilité d'échelle, une valeur a été exclue

du jeu de donnée de la Figure 7 : il s'agit d'une patiente ayant reçu par erreur 2500 mg de daptomycine et donc 44 mg/kg en prise unique. Nous n'avions pas de valeur de pic pour cette patiente, mais une concentration résiduelle 21 heure après l'injection à 22,2 µg/ml.

Figure 2 : variabilité intra-individuelle (Cmax)

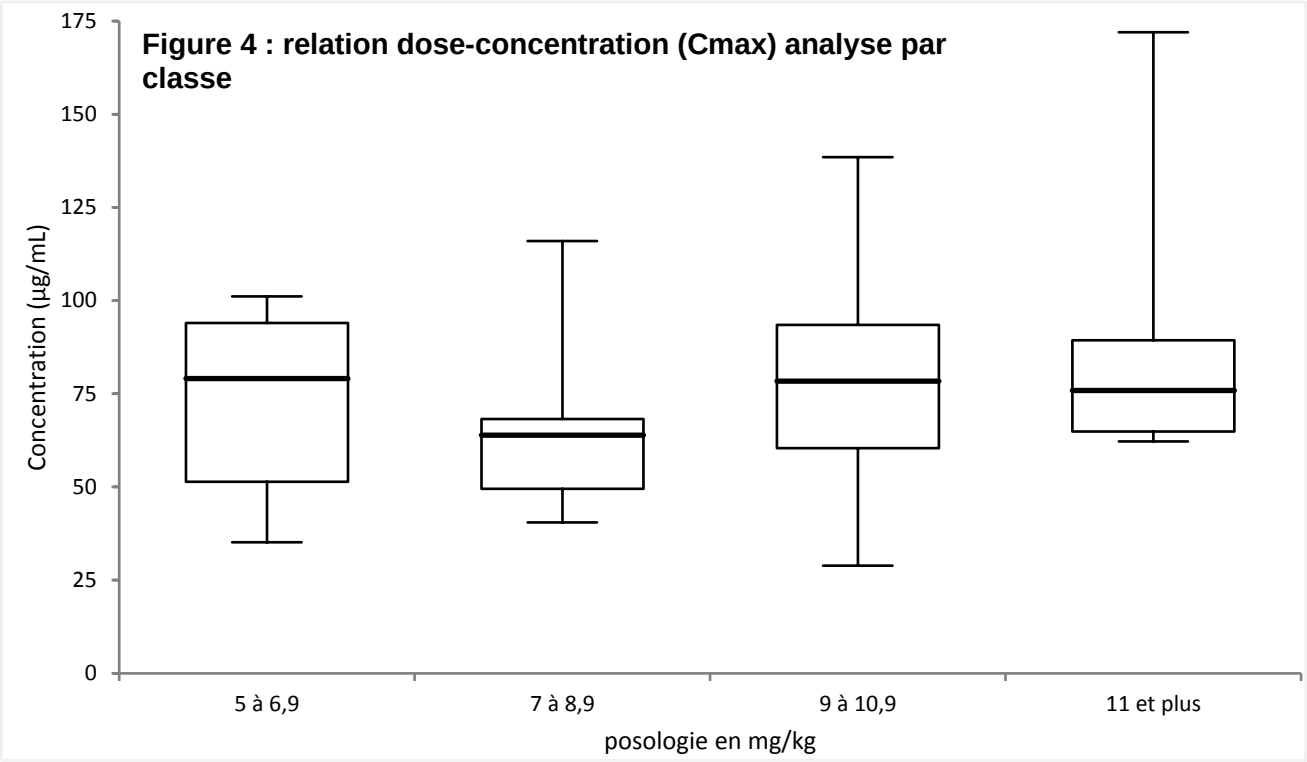


Dose (mg/kg)	6,5	11
Nombre de dosages / patient	3	5



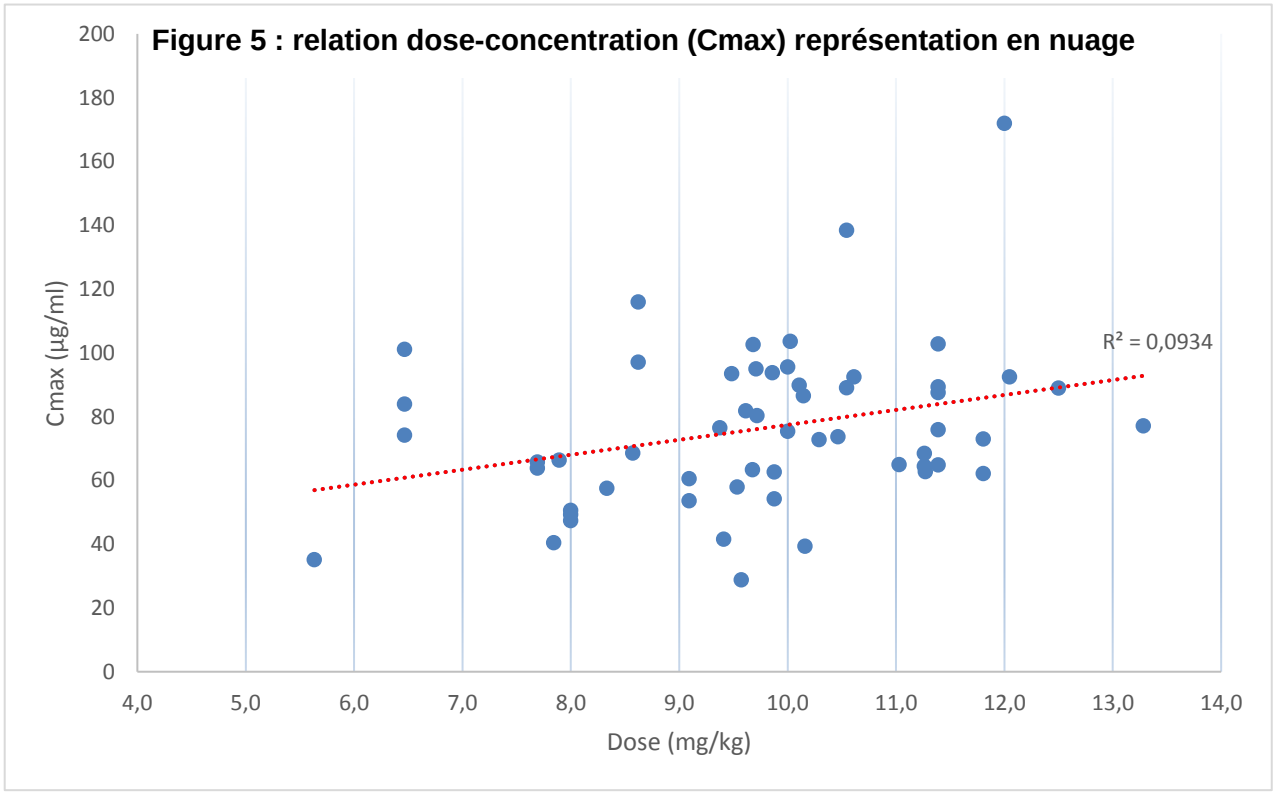
Dose (mg/kg)	8(1)	9(1)	9(2)	10(1)	10(2)	10(3)	10(4)	10(5)	10(6)	11(1)	12(1)
Nombre de dosages/patient	4	4	3	5	3	3	5	4	5	4	7

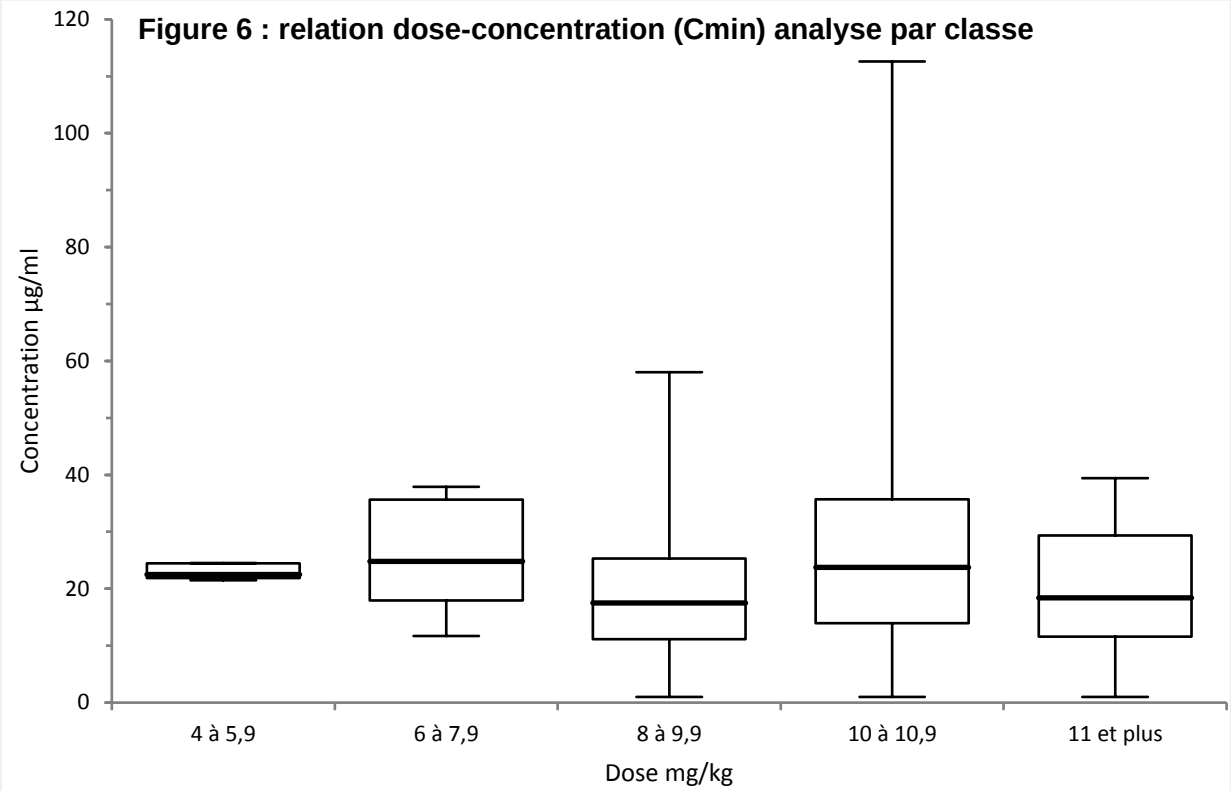
Pour étudier la part de la fonction rénale dans ces observations, nous avons représenté la concentration résiduelle des patients en fonction du DFG (Figure 8). Nous avions 145 concentrations résiduelles pour lesquelles une estimation du DFG était disponible le jour du dosage. En considérant la valeur de 60 ml/min/1,73m² comme le seuil entre un DFG normal et un DFG anormal, on observe que 70% des mesures de concentrations pour un DFG > 60 ml/min/1,73m² sont < 24,3 µg/ml (64/91) et à l'inverse 69% des concentrations mesurées sont > 24,3 µg/ml (37/54) lorsque le DFG est inférieur à 60 ml/min/1,73m². 31% des concentrations mesurées sont basses malgré un DFG altéré (17/54) et 30% au contraire sont élevées malgré un DFG normal (27/91). La droite de régression linéaire présente un R^2 de 0,172, ce qui traduit une mauvaise corrélation entre fonction rénale et concentration résiduelle.



Classe de dose (mg/kg)	5 à 6,9	7 à 8,9	9 à 10,9	11 et plus
Nombre de dosages	4	11	26	15

p = 0,346





Classe de dose	4 à 5,9	6 à 7,9	8 à 9,9	10 à 10,9	11 et plus
Nombre de dosages	5	5	37	84	15

p = 0,277

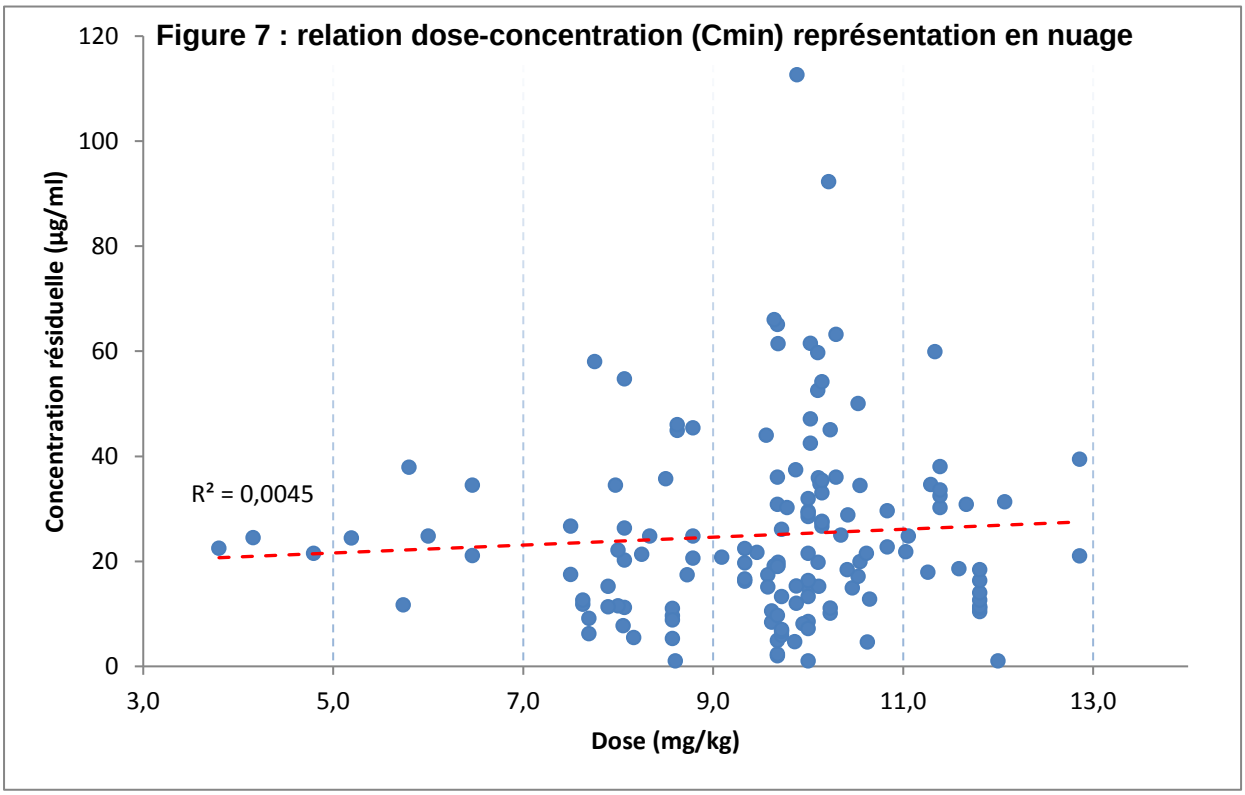
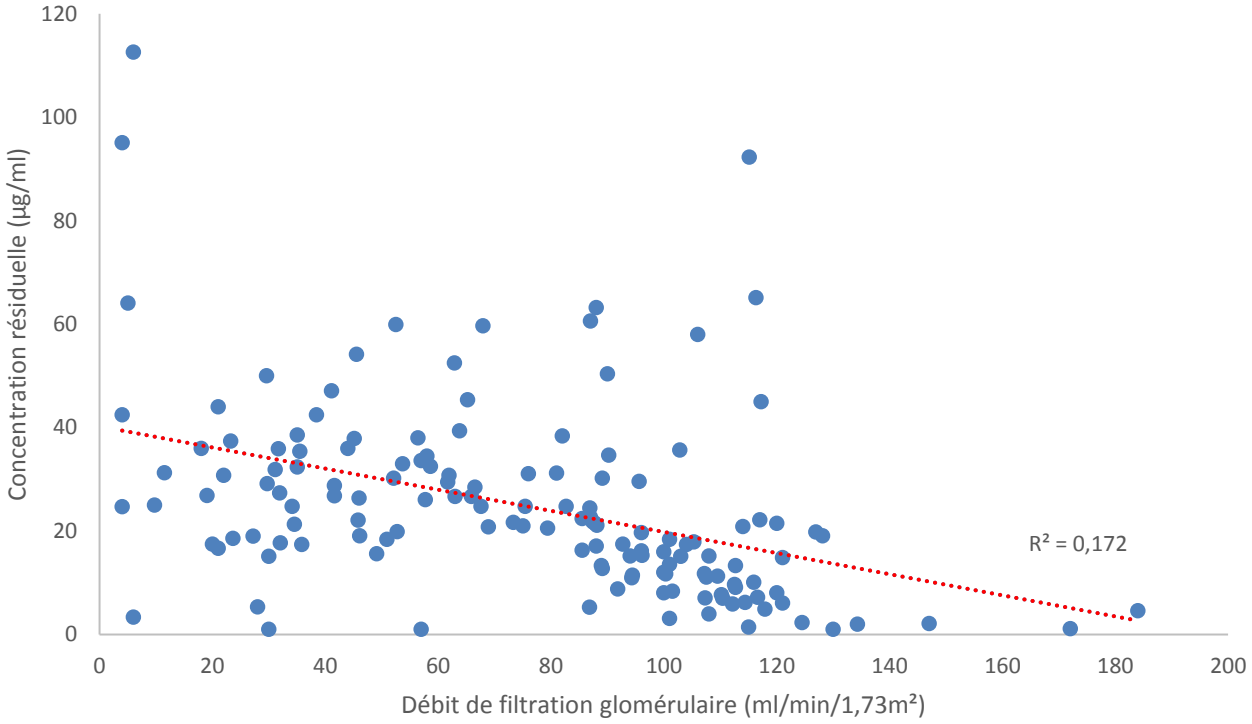


Figure 8 : évolution des concentrations résiduelles en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG)



3.3 Relation Concentration-Efficacité

Dans cette analyse nous nous sommes intéressés à l'atteinte des cibles définies dans la littérature : Cmax/CMI > 60 et AUC/CMI > 666.

Trente-sept patients inclus avaient au moins une Cmax et une CMI permettant le calcul du ratio AUC/CMI. Lorsque plusieurs Cmax étaient disponibles la plus faible a été retenue et lorsque plusieurs CMI étaient disponibles (plusieurs pathogènes identifiés) la plus élevée a été retenue.

Tableau 2 : atteinte de la cible Cmax/CMI

CMI	**0,19**	**0,25**	**0,38**	**0,5**	**0,75**	**2**	Cumulé
Nombre de Cmax	4	9	9	9	4	2	37
Cmax/CMI > 60	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	50,00%	97,30%

26 patients inclus avaient au moins une Cmin et une Cmax permettant d'estimer l'AUC et une CMI pour calculer le ratio AUC/CMI. Sur le même principe, lorsque plusieurs CMI étaient disponibles pour un même patient, la plus élevée a été choisie pour calculer le ratio.

Tableau 3 : atteinte de la cible AUC/CMI

CMI	**0,064**	**0,19**	**0,25**	**0,38**	**0,5**	**0,75**	**2**	Cumulé
Nombre d'AUC	1	2	6	7	6	2	2	26
AUC/CMI > 666	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	0,00%	92,30%

Les résultats sont présentés dans les Tableaux 2 et 3 : si on considère le ratio Cmax/CMI, la cible est atteinte dans environ 97% des cas, systématiquement pour les CMI < 1 mg/l et une fois sur deux pour une CMI à 2 mg/l. Lorsqu'on s'intéresse au ratio AUC/CMI, la cible est atteinte dans environ 92% des cas, là encore à chaque fois pour les CMI < 1 mg/l mais pas au-delà.

Si l'on regarde les données plus avant, les CMI à 2 mg/l correspondent à des bactéries du genre *Enterococcus faecium* or on a vu précédemment que les cibles pour ces bactéries ne sont pas encore clairement établies. On peut donc dire que les cibles PK/PD sont atteintes dans 100% des cas étudiés en ce qui concerne le traitement d'infections à staphylocoques, mais on ne peut pas conclure sur les infections à entérocoques en raison de l'absence de cible pharmacodynamique précise.

3.4 Relation Concentration-Toxicité

Parmi les 140 patients étudiés, la présence ou non d'effets indésirables liés au traitement a pu être établie pour 99 d'entre eux. 9 patients (9,1%) ont présenté une élévation des CPK, 2 (2%) patients ont eu une éruption cutanée dont un avec neutropénie et 2 patients une pneumopathie à éosinophiles, 1 (1%) des patients a présenté une confusion. Tous ces évènements ont été signalés à la pharmacovigilance : 4 étaient déjà déclarés (une élévation de CPK, deux pneumopathies à éosinophiles et une éruption cutanée avec neutropénie) et 9 ne l'étaient pas. En matière d'imputabilité au traitement par daptomycine, selon la pharmacovigilance, les deux pneumopathies à éosinophiles sont plausibles, les élévations de CPK sont vraisemblables voire très vraisemblables, les éruptions cutanées douteuses et il y a trop peu de données pour se prononcer sur le cas de confusion.

Dans notre étude, l'élévation des CPK est survenue avec un délai médian de 14 jours (Tableau 6), la population était plutôt masculine, 50% des patients étaient obèses, 50% des patients avaient une estimation de la CLcr < à 60 ml/min/1.73 m².

Deux pneumopathies à éosinophiles ont également été observées (Tableau 7) lors de cette étude, les deux patients avaient plus de 70 ans, un homme et une femme, l'un obèse (IMC 31) et l'autre insuffisant rénal (CKD 8,4 ml/min/1,73m²), les deux traités pour une IOA avec des doses de 10 et 11 mg/kg de daptomycine, survenues après 11 et 30 jours de traitement.

Pour étudier la relation concentration-toxicité, nous nous sommes appuyés sur le travail de Bhavnani et al(16). A été considérée comme effet indésirable toute élévation des CPK > 3 ULN. Parmi les 99 patients, 86 disposaient d'au moins une Cmin (lorsque plusieurs Cmin étaient disponibles pour le même patient, la Cmin la plus élevée a été utilisée pour l'analyse). Quarante-huit patients avaient une Cmin < 24,3 µg/ml et 38 une Cmin > 24,3 µg/ml. On observe une élévation des CPK chez 4 et 3 patients, respectivement. Pour déceler une augmentation de la toxicité liée à l'augmentation des concentrations, nous avons comparé le nombre d'élévation des CPK par quartiles de Cmin et ne retrouvons aucune association statistiquement significative (p=0,5). La représentation graphique sous forme de courbe ROC est disponible (Figure 9). Cette courbe ROC ne permet pas de définir un seuil de concentration au-delà duquel le risque d'effet indésirable musculaire serait augmenté.

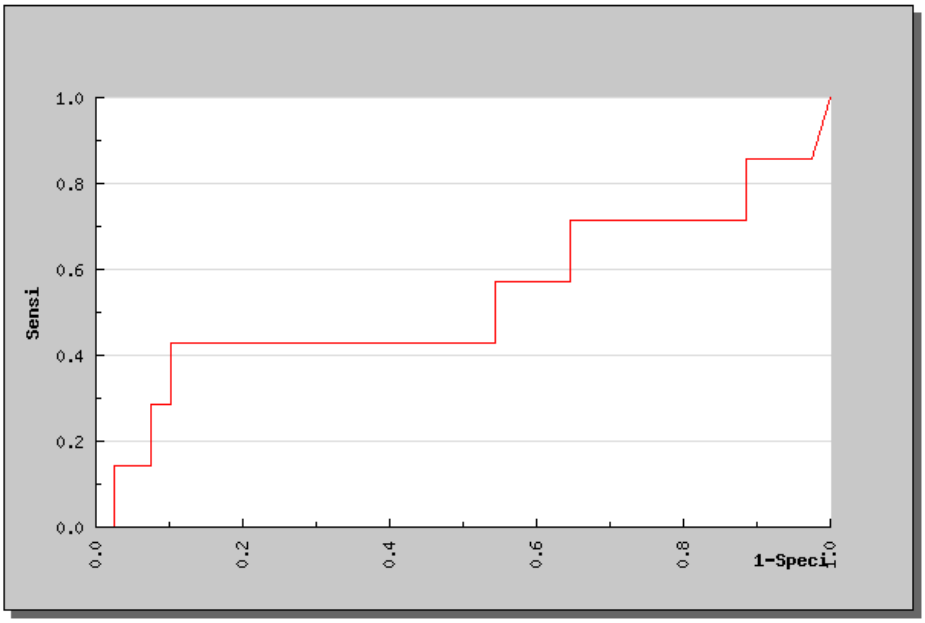


Figure 9 : Courbe ROC

1-Speci : valeurs de concentrations résiduelles ([concentration mesurée/112,6], avec 112,6 la concentration résiduelle la plus haute observée), Sensi : présence ou absence d'élévation des CPK considérée comme une variable binaire (0 ou 1), AUROC : 0,533

4 Discussion

Il s'agit d'une étude rétrospective, avec des données pharmacocinétiques en vie réelle (peu décrites dans la littérature), et des données de modélisation pour l'atteinte de la cible. Jusqu'à présent peu de travaux décrivaient ce type de données et évaluaient l'atteinte des cibles PK-PD. Seules deux études rétrospectives récentes sont parues pendant la maturation du projet(25,26), sur respectivement 63 et 52 patients. A ce jour, avec 140 patients inclus, le projet ADAPT est donc celui qui inclut le plus grand nombre de patients.

Parmi les résultats obtenus, il est intéressant de noter que plus de 60% des prescriptions de daptomycine sont hors-AMM, pour des IOA ou des endocardites avec des doses bien supérieures à 4-6 mg/kg puisque la plupart des patients ont une dose supérieure à 8 mg/kg et la majorité autour de 10 mg/kg. Malgré ces posologies élevées, une élévation des CPK n'est objectivée que chez 9 patients sur 140 soit 6,4 % si on prend en compte l'effectif total et 9,1 % si on considère l'effectif en excluant les patients pour lesquels on ne dispose pas des données de suivi, ce qui dans les deux cas est comparable aux autres séries de la littérature.

Concernant notre objectif principal, première observation : la variabilité pharmacocinétique intra-individuelle. Elle n'a été observée que sur les données de Cmin car nous avions seulement 2 jeux de données pour les Cmax. Alors que certains patients vont avoir des concentrations résiduelles resserrées autour de la médiane, d'autres au contraire vont avoir une distribution large des concentrations, pas toujours expliquée par une insuffisance rénale ni par une variation de la fonction rénale en cours de traitement (Figure 8)(25).

Si les médianes de concentrations dans chaque groupe de dose sont comparables, on observe toutefois une forte dispersion des valeurs, avec des CV allant de 40 à 73%, reflétant une variabilité interindividuelle importante malgré une adaptation des doses au poids.

On ne peut bien sûr pas exclure une part de variabilité due à des imprécisions sur les renseignements fournis au moment des demandes d'examen, et que nous n'aurions pas pu corriger à l'étude des dossiers. Toutefois, nous pouvons également chercher des explications pharmacocinétiques.

La daptomycine a une élimination majoritairement rénale, et l'AMM de la daptomycine n'indique pas d'adaptation de la posologie selon la Clcr, sauf l'espacement des injections toutes les 48h si la clairance est inférieure à 30 mL/min. La dispersion des concentrations

observée en intra et inter-individuelle peut donc en partie s'expliquer par les fluctuations du DFG. Mais l'état de la fonction glomérulaire ne suffit pas à expliquer cette variabilité. En effet pour une clairance stable certains patients ont des concentrations variables. On peut imaginer une variation de la sécrétion tubulaire selon les patients avec un polymorphisme des transporteurs mais on ne retrouve pas cette donnée dans la synthèse d'Ivanyuk et al(27) qui ne mentionne pas la daptomycine comme médicament interagissant avec les transporteurs rénaux. L'administration intraveineuse assure une biodisponibilité de 100% et exclut toute variabilité de l'absorption, l'absence de métabolisme rend peu probable une mise en cause d'un polymorphisme génétique enzymatique dans cette variabilité.

La Cmax est bien définie comme étant le rapport dose/Vd : si la Cmax reste stable lorsque la dose/kg augmente, c'est que le Vd augmente de manière proportionnelle au poids. Cependant on sait que le Vd est augmenté chez les patients présentant une infection par rapport à un individu sain en raison de la perméabilité vasculaire liée au sepsis et c'est peut-être là une cause de variabilité interindividuelle. En effet, parmi les patients étudiés, tous n'avaient pas la même gravité clinique allant de l'IOA traitée en hospitalisation à domicile à des patients intubés et ventilés en réanimation. Nos résultats en terme de variabilité sont tout de même étayés par ceux de Galar et al(25) et Ando et al(26), puisqu'eux non plus ne montrent pas de linéarité dans la relation dose-concentration ni pour la Cmin (les deux études) ni pour la Cmax (Ando et al) et une grande variabilité des concentrations résiduelles pour une dose fixe (Figure 10 et Figure 11 en Annexe). D'autres études sur le sujet seraient bénéfiques pour venir étayer ou non ces observations, notamment une étude prospective spécialement construite pour mettre en évidence cette relation dose-concentration chez le patient infecté.

Il était difficile de fixer un critère d'efficacité clinique pour cette étude, puisque de nombreux patients ont eu une histoire microbiologique complexe et n'ont reçu la daptomycine que de manière transitoire entre deux autres antibiothérapies. Nous avons donc choisi des critères biologiques atteignables peu importe la durée de l'antibiothérapie (minimum 1 jour pour une Cmax et une résiduelle) afin de maximiser les observations. On voit bien que, malgré la variabilité pharmacocinétique inter et intra-individuelle qui se dégage des observations de l'étude, les cibles PK-PD sont atteintes dans tous les cas pour les staphylocoques aux posologies étudiées. Pour les entérocoques l'absence de cible PK-PD ne permet pas de conclure, d'autres études sont nécessaires pour déterminer des cibles PK-PD spécifiques. Dans ce contexte on peut se demander s'il existe un intérêt à faire un STP sur la Cmax étant donné une atteinte systématique des cibles pour le staphylocoque et l'absence de cible PK-PD pour les entérocoques.

Un point qui n'a pas été abordé dans cette étude est la diffusion de la daptomycine. Les cibles PK/PD ont été établies à partir d'infections des tissus mous en préclinique, puis les publications les ont appliquées à des bactériémies et des endocardites (la daptomycine semble diffuser dans les valves cardiaques)(28). Ici, environ 40% des traitements par daptomycine sont initiés pour le traitement d'infections ostéoarticulaires. Il est légitime de se poser la question de la transposition de cibles établies pour le traitement de bactériémies à des traitements d'infection osseuse car la daptomycine, avec son Vd faible (0,1 l/kg), diffuse très peu dans les tissus et se concentre au niveau plasmatique. Peu de données sont disponibles concernant une diffusion osseuse de l'antibiotique mais l'étude menée par Montange et al.(29) montre une concentration osseuse d'environ 9% de la concentration plasmatique. Cette donnée a poussé les médecins prescripteurs à augmenter les doses administrées aux patients (des 4 mg/kg figurant sur l'AMM aux 10 voire 12 mg/kg que l'on peut observer au cours du traitement des IOA). Au vu des observations de cette étude en termes de variabilité interindividuelle, rien ne garantit que cela suffise à atteindre une concentration *in situ* suffisante pour permettre une efficacité optimale. Mais, en postulant la linéarité de la relation dose-concentration chez un même patient(13,23), l'ajustement des doses est simple une fois la première concentration mesurée. C'est en cela que le STP serait bénéfique.

En ce qui concerne la relation concentration toxicité, notre étude se range dans les autres séries de la littérature avec 6,4% d'élévation des CPK et un délai médian d'apparition de l'effet indésirable autour de 14j après initiation du traitement. Les données observées ne permettent pas de conclure à l'existence d'une relation concentration-toxicité (p=0,5) et AUROC = 0,533, ce qui est cohérent avec les résultats de Galar et Ando au détriment de Bhavnani. La toxicité musculaire de la daptomycine, bien réelle car retrouvée dans toutes les études, ne semble pas liée à la concentration résiduelle mais à un ou des facteurs non identifiés à ce jour. Cela remet en cause le STP dans cette indication puisque la Cmin ne semble pas prédire la survenue d'effets indésirables.

L'analyse des patients ayant présenté un effet indésirable de type élévation des CPK ne permet pas de tirer de réelles conclusions à leur sujet : les valeurs sont comparables avec celles de l'effectif total pour l'âge, l'IMC et l'estimation du débit de filtration glomérulaire et le sexe. On ne met pas en évidence de relation entre le germe isolé ou le traitement reçu avant l'initiation de la daptomycine et la survenue d'effets indésirable.

En ce qui concerne les pneumopathies à éosinophiles, la fréquence de l'effet indésirable est encore à définir mais deux patients étudiés ont présenté ce type d'évènement. Les deux

étaient traités pour une IOA à des posologies élevées (10 et 11 mg/kg). A ce sujet, une revue de littérature(10) recense des cas pour des posologies entre 5 et 10 mg/kg et dans d'autres indications que les IOA. Il ne paraît pas raisonnable d'établir de lien de causalité entre le fait de traiter une IOA par daptomycine et le développement d'une pneumopathie à éosinophiles.

La difficulté principale rencontrée lors de l'étude a été la gestion du recueil rétrospectif : incohérences entre les temps de prélèvements indiqués et les concentrations mesurées, paramètres biologiques non mesurés, histoire clinique fragmentaire dans les dossiers. Nous avons été limités par le temps nécessaire pour recueillir les données : les centres extérieurs n'avaient pas le temps de faire ce travail long et minutieux pour un grand nombre de patients d'où une grande réduction de l'effectif étudié. Pour la relation concentration-efficacité nous n'avons pas choisi de critère d'évaluation clinique qui aurait été le paramètre de choix pour évaluer cette relation mais des paramètres PK-PD. D'un autre côté les histoires microbiologiques complexes, la rareté de l'administration en monothérapie de la daptomycine et le choix du délai à partir duquel on statue sur l'issue clinique auraient grandement nuancés toute conclusion tirée des observations sur un critère clinique.

En conclusion, cette étude montre une variabilité intra-individuelle et interindividuelle de la daptomycine qui fait pencher la balance en faveur d'un STP pour s'assurer de la concentration plasmatique du patient. On observe que, du moins pour les staphylocoques, les cibles d'efficacité semblent atteintes dans tous les cas en raison des CMI faibles, avec le bémol de la transposition des cibles PK/PD aux infections ostéoarticulaires où la faible diffusion osseuse peut justifier un contrôle de la concentration plasmatique puisqu'un objectif volontairement plus élevée pourrait être fixé par le médecin pour assurer une concentration efficace au site infecté. L'existence d'une relation concentration-toxicité avec le seuil de 24,3 µg/ml est de plus en plus remise en question, ce qui fait douter de l'utilité du suivi des concentrations de daptomycine dans cette indication. Mais certains patients atteignent des concentrations élevées et il faut également s'interroger sur la nécessité de maintenir ces concentrations élevées sans justification clinique ni bactériologique. Le STP de la daptomycine est donc disponible pour les médecins prescripteurs mais il est nécessaire d'en connaître le cadre et les limites de nos connaissances pour ne pas en surinterpréter les résultats. Les informations recueillies au cours de l'étude ne permettent pas d'identifier clairement une population de patients à risque de développer une élévation des CPK.

5 Bibliographie

1. Tally FP, DeBruin MF. Development of daptomycin for Gram-positive infections. J Antimicrob Chemother. 2000 Oct 1;46(4):523–6.

2. Oleson FB, Berman CL, Kirkpatrick JB, Regan KS, Lai J-J, Tally FP. Once-Daily Dosing in Dogs Optimizes Daptomycin Safety. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Nov 1;44(11):2948–53.

3. Fowler VG, Karchmer AW, Tally FP, DeMeyer I, Bernstein JM, Gareca M, et al. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med. 2006;13.

4. Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G. Pharmacokinetics and Tolerability of Daptomycin at Doses up to 12 Milligrams per Kilogram of Body Weight Once Daily in Healthy Volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Oct;50(10):3245–9.

5. Casapao AM, Kullar R, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Potoski BA, et al. Multicenter Study of High-Dose Daptomycin for Treatment of Enterococcal Infections. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Sep;57(9):4190–6.

6. Britt NS, Potter EM, Patel N, Steed ME. Comparative Effectiveness and Safety of Standard-, Medium-, and High-Dose Daptomycin Strategies for the Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia Among Veterans Affairs Patients. Clin Infect Dis. 2016 Dec 22;ciw815.

7. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015 Nov 21;36(44):3075–128.

8. on behalf of the Lyon BJI Study group, Roux S, Valour F, Karsenty J, Gagnieu M-C, Perpoint T, et al. Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center. BMC Infect Dis. 2016 Dec;16(1):83.

9. Teng C, Baus C, Wilson JP, Frei CR. Rhabdomyolysis Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Int J Med Sci. 2019;16(11):1504–9.

10. Uppal P, LaPlante KL, Gaitanis MM, Jankowich MD, Ward KE. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia - a systematic review. Antimicrob Resist Infect Control. 2016 Dec;5(1):55.

11. Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF, Arbeit RD. Daptomycin Pharmacokinetics and Safety following Administration of Escalating Doses Once Daily to Healthy Subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2003 Apr;47(4):1318–23.

12. Dvorchik B, Arbeit RD, Chung J, Liu S, Knebel W, Kastrissios H. Population Pharmacokinetics of Daptomycin. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Aug;48(8):2799–807.

13. Woodworth JR, Nyhart EH, Brier GL, Wolny JD, Black HR. Single-dose pharmacokinetics and antibacterial activity of daptomycin, a new lipopeptide antibiotic, in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 1992 Feb 1;36(2):318–25.

14. Pai MP, Norenberg JP, Anderson T, Goade DW, Rodvold KA, Telepak RA, et al. Influence of Morbid Obesity on the Single-Dose Pharmacokinetics of Daptomycin. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Aug;51(8):2741–7.

15. Butterfield-Cowper JM, Lodise TP, Pai MP. A Fixed versus Weight-Based Dosing Strategy of Daptomycin May Improve Safety in Obese Adults. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2018 Sep;38(9):981–5.

16. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin Exposure and the Probability of Elevations in the Creatine Phosphokinase Level: Data from a Randomized Trial of Patients with Bacteremia and Endocarditis. Clin Infect Dis. 2010 Jun 15;50(12):1568–74.

17. Hanberger H, Nilsson LE, Maller R, Isaksson B. Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on Enterococcus faecalis and Staphylococcus aureus demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Ca2+ and albumin on these drugs. Antimicrob Agents Chemother. 1991 Sep 1;35(9):1710–6.

18. Safdar N, Andes D, Craig WA. In Vivo Pharmacodynamic Activity of Daptomycin. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Jan;48(1):63–8.

19. Falcone M, Russo A, Cassetta MI, Lappa A, Tritapepe L, d'Ettorre G, et al. Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? J Infect Chemother. 2013;19(4):732–9.

20. Canut A, Isla A, Betriu C, Gascón AR. Pharmacokinetic–pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigecycline, and linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections in four western European countries. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Sep;31(9):2227–35.

21. Soraluce A, Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Maynar J, Carcelero E, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients. Int J Antimicrob Agents. 2018 Aug;52(2):158–65.

22. Urakami T, Hamada Y, Oka Y, Okinaka T, Yamakuchi H, Magarifuchi H, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of daptomycin and the necessity of high-dose regimen in Japanese adult patients. J Infect Chemother. 2019 Jun;25(6):437–43.

23. Verdier M-C, Bentué-Ferrer D, Tribut O, Collet N, Revest M, Bellissant E. Determination of daptomycin in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Clinical application. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2020 Oct 9];49(1). Available from: https://www.degruyter.com/doi/10.1515/CCLM.2011.005

24. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. 2018;44.

25. Galar A, Muñoz P, Valerio M, Cercenado E, García-González X, Burillo A, et al. Current use of daptomycin and systematic therapeutic drug monitoring: Clinical experience in a tertiary care institution. Int J Antimicrob Agents. 2019 Jan;53(1):40–8.

26. Ando M, Nishioka H, Nakasako S, Kuramoto E, Ikemura M, Kamei H, et al. Observational retrospective single-centre study in Japan to assess the clinical significance of serum daptomycin levels in creatinine phosphokinase elevation. J Clin Pharm Ther. 2020 Apr;45(2):290–7.

27. Ivanyuk A, Livio F, Biollaz J, Buclin T. Renal Drug Transporters and Drug Interactions. Clin Pharmacokinet. 2017 Aug 1;56(8):825–92.

28. Tascini C, Di Paolo A, Poletti R, Flammini S, Emdin M, Ciullo I, et al. Daptomycin Concentrations in Valve Tissue and Vegetation in Patients with Bacterial Endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jan;57(1):601–2.

29. Montange D, Berthier F, Leclerc G, Serre A, Jeunet L, Berard M, et al. Penetration of Daptomycin into Bone and Synovial Fluid in Joint Replacement. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Jul;58(7):3991–6.

Abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AUC : Aire sous la courbe

CHU : Centre hospitalier universitaire

CLcr : Clairance de la créatinine

Cmax : Concentration maximale

Cmin : Concentration résiduelle

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CPK : Créatine phosphokinase

CV : Coefficient de variation

DFG : Débit de filtration glomérulaire

FDA : Food and drug administration

IMC : Indice de masse corporelle

IOA : Infection ostéoarticulaire

LBA : lavage broncho-alvéolaire

PD : Pharmacodynamique

PK : Pharmacocinétique

PTG : prothèse totale de genou

PTH : prothèse totale de hanche

SSTI : Infection de la peau et des tissus mous

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SERM : *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticillineSTP : suivi thérapeutique pharmacologique

ULN : Upper Limit of Normal

Vd : Volume de distributio

Annexe

CMI	AUC	AUC/CMI
0,064	726,97	11359
0,19	424,7	2235
0,19	785	4132
0,25	678,93	2716
0,25	557,66	2231
0,25	1787,78	7151
0,25	1485,57	5942
0,25	1201,2	4805
0,25	459,69	1839
0,38	1080,8	2844
0,38	399,28	1051
0,38	882,36	2322
0,38	1438,32	3785
0,38	1059,85	2789
0,38	739,63	1946
0,38	921,84	2426
0,5	1727,57	3455
0,5	677,86	1356
0,5	1114	2228
0,5	615,16	1230
0,5	789,48	1579
0,5	872,62	1745
0,75	515,77	688
0,75	2666,5	3555
2	726,97	363
2	1124,59	562

Tableau 4 : valeurs d'AUC des patients étudiés et ratio AUC/CMI

Tableau 5 : valeurs de concentrations au pic des patients étudiés et ratio Cmax/CMI

CMI	Cmax (la plus faible)	Cmax/CMI
0,19	76,50	402,63
0,19	40,10	211,05
0,19	54,30	285,79
0,19	89,00	468,42
0,25	63,90	255,60
0,25	57,60	230,40
0,25	74,20	296,80
0,25	107	428,00
0,25	77,10	308,40
0,25	64,90	259,60
0,25	53,60	214,40
0,25	92,50	370,00
0,25	41,60	166,40
0,38	63,10	166,05
0,38	33,3	87,63
0,38	33,3	87,63
0,38	64,50	169,74
0,38	28,90	76,05
0,38	89,10	234,47
0,38	72,80	191,58
0,38	75,4	198,42
0,38	62,2	163,68
0,50	95,00	190,00
0,50	103,60	207,20
0,50	39,40	78,80
0,50	93,50	187,00
0,50	89,90	179,80
0,50	49,30	98,60
0,50	66,40	132,80
0,5	73,7	147,40
0,5	102,6	205,20
0,75	95,00	126,67
0,75	52,00	69,33
0,75	62,80	83,73
0,75	95,60	127,47
2,00	172,00	86,00
2,00	34,5	17,25

Tableau 6 : tableau comparatif des patients ayant présenté une élévation des CPK

Patients	Age (année)	sexe	IMC	CKD-Epi (mL/min/1,73 m²)	posologie (mg/kg)	Concentration résiduelle (µg/mL)	Délais avant survenu de l'effet indésirable (j)	type d'infection	germe(s) identifiés	traitement antibiotique reçu avant l'initiation de la daptomycine
1	64	M	20,0	109,3	8	7,7	14	Sepsis sur infection matériel ostéosynthèse de hanche gauche	S. Aureus	Vancomycine/Gentamicine
2	77	M	23,2	22,0	NA	17,5	3	Endocardite	NA	NA
3	41	F	26,7	24,5	9	NA	6	Infection matériel assistance circulatoire	S. Haemolyticus	Vancomycine
4	68	M	31,8	83,2	10	NA	10	Infection PTH droite	S. Epidermidis	Vancomycine
5	84	M	34,3	64,5	10	52,5	12	Infection PTG droite	S. Capitis/S. Warneri/S. Epidermidis	Clindamycine/Rifampicine
6	56	F	22,8	98,0	NA	1,0	18	Choc septique	E. Faecium	Piperacilline/tazobactam
7	66	M	32,2	52,7	10	26,7	17	Endocardite infectieuse sur bioprothèse aortique	S. Aureus	Vancomycine
8	61	M	30,3	21,1	8	21,3	23	Mediastinite post-opératoire	S. Epidermidis	Vancomycine
9	51	M	46,7	NA	10	66,0	28	Endocardite	S. Aureus	Cefotaxime/augmentin
Médiane	64,0		30,3	58,6	9,6	21,3	14,0			

Patients	Age (année)	sexe	IMC	creatinine (µmol/L)	CKD-Epi (mL/min/1,73 m²)	posologie (mg/kg)	Concentration résiduelle (µg/mL)	Délais avant survenu de l'effet indésirable (j)	type d'infection	germe(s) identifiés	traitement antibiotique reçu avant l'initiation de la daptomycine
1	78	M	31,0	75	84,4	11	24,8	11	IOA	S. Epidermidis	Vancomycine
2	72	F	24,5	422	8,6	10	25	30	IOA	S. Aureus/C. Acnes	Cloxacilline/Vancomycine

Tableau 7 : tableau comparatif des patients ayant développé une pneumopathie à éosinophile

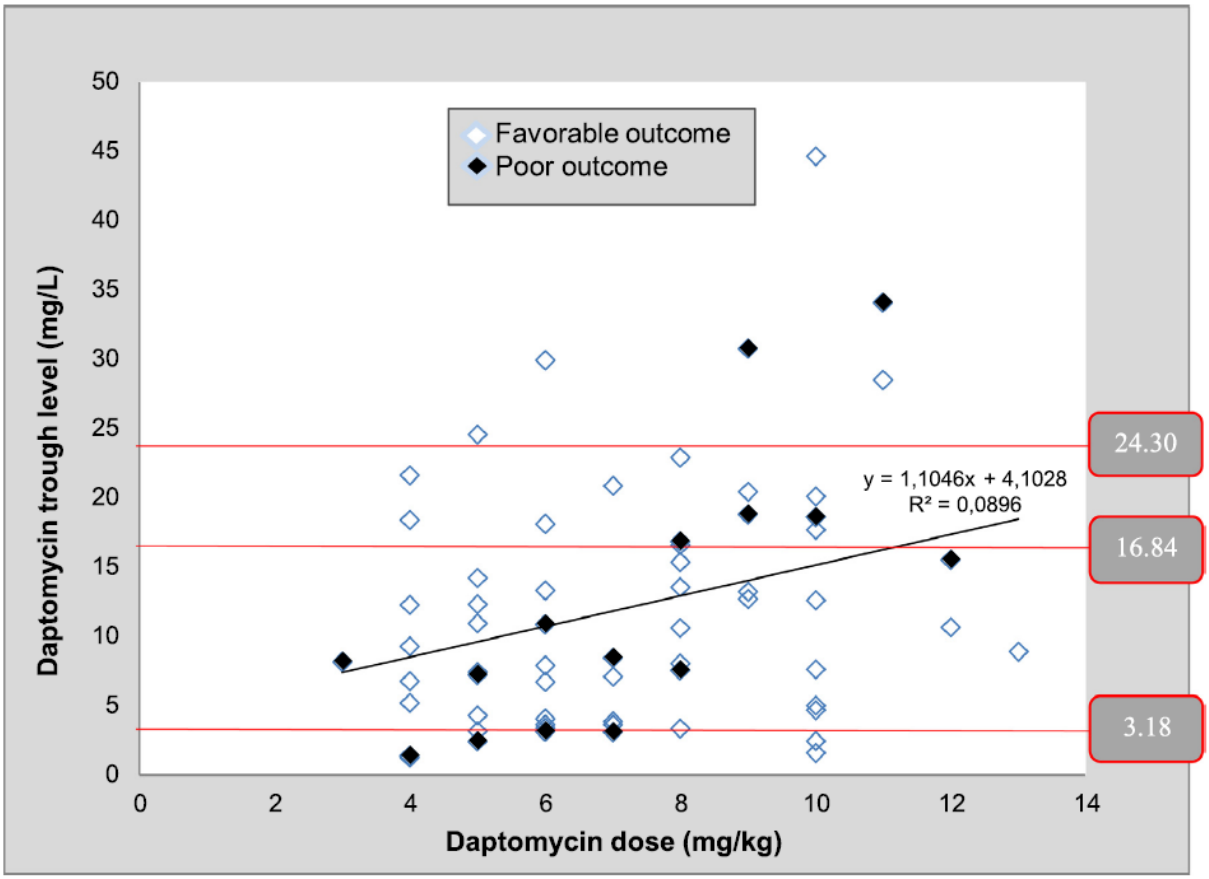


Fig. 5. Correlation of daptomycin dose, trough serum level (C_{min}) and clinical outcome (adverse events and mortality).

Figure 10 : tirée de Galar et al (25)

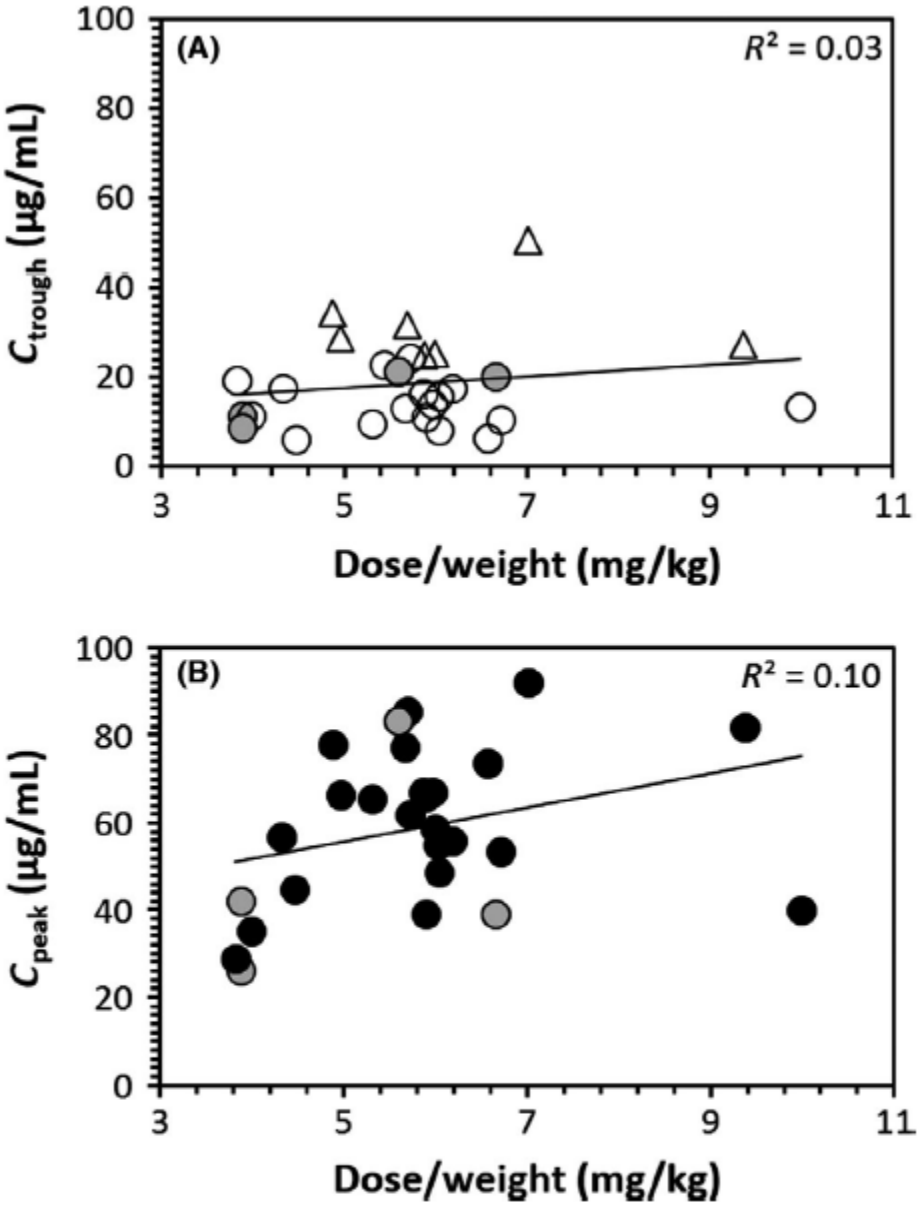


FIGURE 2 Correlation between weight-normalized dose and serum daptomycin levels. C_{trough} (A) and C_{peak} (B) were measured in 28 and 27 cases, respectively. Triangle symbols in panel (A) indicate C_{trough} above 24.3 µg/mL; grey-filled circles indicate the values of haemodialysed cases

Figure 11 : tirée de Ando et al (26)

Cmax µg/ml par Dose mg/kg	N	Moyenne	Ecart-type
6.5	3	86,433	13,614
11	5	84,120	14,369

Cmax µg/ml par Dose mg/kg	Minimum	1er Quartile	Mediane	3ème Quartile	Maximum
6.5	74,20	75,833	84,000	98,250	101,10
11	64,90	72,233	87,600	93,867	102,80

Tableau 8 : tableau récapitulatif de la variabilité intra-individuelle (Cmax)

Cmin µg/ml par Dose mg/kg	N	Moyenne	Ecart-type
8(1)	4	28,10	18,79
9(1)	4	18,73	2,91
9(2)	3	30,27	13,27
10(1)	5	45,62	18,80
10(2)	3	11,33	3,43
10(3)	3	22,07	19,87
10(4)	5	29,30	24,02
10(5)	4	8,20	3,43
10(6)	5	35,34	11,17
11(1)	4	33,58	3,27
12(1)	7	13,46	2,96

Cmin µg/ml par Dose mg/kg	Minimum	1er Quartile	Médiane	3ème Quartile	Maximum
8(1)	11,2	14,95	23,25	42,87	54,7
9(1)	16,2	16,37	18,15	21,28	22,4
9(2)	20,6	21,30	24,80	41,97	45,4
10(1)	15,6	33,53	47,10	61,43	61,5
10(2)	8,4	8,75	10,50	14,33	15,1
10(3)	10,1	10,27	11,10	39,35	45,0
10(4)	4,9	8,10	30,80	45,70	65,1
10(5)	5,9	6,19	6,80	10,68	13,3
10(6)	26,7	27,17	33,00	41,67	54,2
11(1)	30,2	31,16	33,05	36,17	38,0
12(1)	10,4	11,15	12,60	15,92	18,4

Tableau 9 : tableau récapitulatif de la variabilité intra-individuelle (Cmin)

Concentration (µg/mL) par posologie en mg/kg	N	Moyenne	Ecart-type	CV
5 à 6,9	4	73,63	27,92	37,9%
7 à 8,9	11	65,75	22,50	34,2%
9 à 10,9	26	77,07	23,79	30,9%
11 et plus	15	83,15	27,69	33,3%

Concentration (µg/mL) par posologie en mg/kg	Minimum	1er Quartile	Médiane	3ème Quartile	Maximum
5 à 6,9	35,2	51,45	79,10	93,98	101,1
7 à 8,9	40,5	49,52	63,90	68,23	116,0
9 à 10,9	28,9	60,38	78,40	93,53	138,5
11 et plus	62,2	64,92	75,90	89,33	172,0

Tableau 10 : tableau récapitulatif de la variabilité interindividuelle (Cmax)

Concentration µg/ml par Dose mg/kg	N	Moyenne	Ecart-type	CV
4 à 5,9	5	23,00	1,37	6,0%
6 à 7,9	5	26,00	10,53	40,5%
8 à 9,9	37	20,92	14,07	67,3%
10 à 10,9	84	27,82	20,28	72,9%
11 et plus	15	19,54	10,53	53,9%

Concentration µg/ml par Dose mg/kg	Minimum	1er Quartile	Médiane	3ème Quartile	Maximum
4 à 5,9	21,5	21,90	22,50	24,43	24,5
6 à 7,9	11,7	17,97	24,80	35,63	37,9
8 à 9,9	1,0	11,13	17,50	25,30	58,0
10 à 10,9	1,0	13,97	23,75	35,69	112,6

Tableau 11 : tableau récapitulatif de la variabilité interindividuelle (Cmin)

U.F.R. DE **MEDECINE** DE RENNES

N° 40-2020-

MENA Youri – Projet ADAPT : Réévaluation de la place du Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la daptomycine

44 feuilles, 11 graphiques, 11 tableaux, 30 cm.- Thèse : Médecine ; Rennes 1; 2019 ; N° 40-2020-

Résumé français

Revue des paramètres pharmacocinétiques en vie réelle de la daptomycine ainsi que des différents paramètres pharmacodynamiques décrits dans la littérature (AUC/CMI>666, Cmax/CMI entre 60 et 100 μg/ml, Cmin<24,3 μg/ml) au cours d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique à partir des dosages de daptomycine réalisés à Rennes entre 2015 et 2019.

On observe une variabilité intra et interindividuelle vis-à-vis de la relation dose-concentration dans une population septique sans vérification de la linéarité de la relation dose-concentration décrite lors des études précliniques chez le volontaire sain.

Par ailleurs, les cibles pharmacodynamiques sont atteintes dans tous les cas étudiés lorsque les CMI sont < 1, c'est-à-dire pour les staphylocoques, sans nécessité d'adaptation posologique. Les cibles pour les entérocoques ne sont pas établies donc aucune conclusion sur l'atteinte des cibles dans des infections causées par ce germe.

Dans cette étude, la relation concentration-toxicité décrite pour la survenue de l'élévation des CPK sous traitement par daptomycine pour une Cmin > 24,3 μg/ml n'est pas vérifiée.

Les données recueillies ne permettent pas d'identifier une population qui serait plus à risque de développer ce type d'effet indésirable.

Le suivi thérapeutique pharmacologique de la daptomycine ne montre pas un bénéfice évident dans l'atteinte des cibles d'efficacité, en tous cas pour les bactériémies. La question reste pertinente pour les infections ostéo-articulaires du fait d'une faible diffusion de la molécule au niveau osseux. La relation concentration-toxicité est à remettre en question. Toutefois les patients traités par daptomycine haute dose peuvent présenter des concentrations plasmatiques élevées sans justification bactériologique ni pharmacologique et le suivi thérapeutique pharmacologique peut permettre de détecter ces situations.

Rubrique de classement : PHARMACOLOGIE BIOLOGIQUE

Mots-clés : Daptomycine, pharmacocinétique, pharmacodynamique, créatine phosphokinase, relation concentration-toxicité, relation concentration-efficacité, AUC/CMI>666, pneumopathie à éosinophile, suivi thérapeutique pharmacologique

JURY :

Président : Monsieur Emannuel OGER

Assesseurs: M Pierre-Yves DONNIO
M Matthieu REVEST
Mme Marie-Clémence VERDIER [directeur de thèse]
M Florian LEMAITRE